

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1931 — N° 5

CONTRIBUTION
à la
PHYSIOLOGIE OVARIENNE

Recherches Cliniques sur la Folliculine

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 4 Mars 1931

PAR

CHIAPPONI Laurent

né le 17 Septembre 1903 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. LAFFONT , Professeur de Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge	<i>Président</i>
PORTES , Professeur de physique médicale	} <i>Juges</i>
COURRIER , Professeur d'histologie	
HOUËL , Professeur agrégé (obstétrique)	

ALGER - IMP. FERRARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DU MÊME AUTEUR

1. — Sur le diagnostic précoce de la grossesse : Méthode de Zondek et Aschheim appliquée à des souris adultes (avec la collaboration de MM. les Professeurs LAFFONT et HOUEL : *Bull. Soc. Obst. et Gyn. d'Alger*, juin 1929).

2. — La folliculine dans l'aménorrhée (avec la collaboration de M. le Professeur LAFFONT : *Bull. Soc. Gyn. et Obst. d'Alger*, juin 1929).

3. — Traitement de quelques troubles menstruels par la folliculine (avec la collaboration de M. le Professeur LAFFONT : *Gazette Médicale de France*, 15 février 1930).

4. — Stérilisation temporaire à l'aide de l'hormone anté-hypophysaire (*Bull. Gyn. et Obst.*, mars 1930).

5. — Action de la folliculine sur le lobe antérieur de l'hypophyse (avec la collaboration de M. le Docteur MONTPELLIER : *Soc. Biol.*, 30 mai 1930).

6. — Folliculine et glandes à sécrétion interne : Thyroïde, surrénales, rate, foie (avec la collaboration de M. le Docteur MONTPELLIER : *Soc. Biol.*, 30 mai 1930).

7. — Etude des réactions ovariennes chez l'animal après injections de spermatozoïdes (avec la collaboration de M. le Docteur FULCONIS : *Rev. Franç. de Gyn. et Obst.*, juin 1930).

8. — Sur le diagnostic biologique de la grossesse (avec la collaboration de M. le Professeur LAFFONT : *Rev. Franç. de Gyn. et Obst.*, juin 1930).

9. — Folliculine et glycémie (avec la collaboration de M. le Professeur LAFFONT et de M. le Docteur R. MALMÉJAC : *Algérie Médicale*, sept. 1930).

10. — Folliculine et croissance (*Algérie Médicale*, janvier 1931).

11. — La folliculine dans les urines au cours de la puerpéralité (avec la collaboration de M. le Professeur LAFFONT : *Bull. Soc. Gyn. et Obst. d'Alger*, février 1931).

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1931 — N° 5

CONTRIBUTION
à la
PHYSIOLOGIE OVARIENNE

Recherches Cliniques sur la Folliculine

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 4 Mars 1931

PAR

CHIAPPONI Laurent

né le 17 Septembre 1903 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. LAFFONT , Professeur de Clinique obstetricale et puériculture du 1 ^{er} âge	} <i>Président</i> <i>Juges</i>
PORTES , Professeur de physique médicale.. ..	
COURRIER , Professeur d'histologie	
HOUËL , Professeur agrégé (obstétrique).....	

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN.....	MM. LEBLANC (*, ☼, I. ☼).
DOYEN HONORAIRE.....	HERAIL (*, I. ☼).
ASSESEUR.....	GILLOT (I. ☼).

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique	CANGE (*, I. ☼).
Clinique médicale et hygiène infantile.	GILLOT (I. ☼).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cuta- nées	RAYNAUD (*, ☼, I. ☼)
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (*, ☼, I. ☼)
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge	LAFFONT (*, ☼, I. ☼).
Clinique chirurgicale infantile et d'or- thopédie	LOMBARD (☼, I. ☼).
Clinique médicale.....	AUBRY (*, ☼, I. ☼).
Histologie et Embryologie.....	WEBER (*, ☼, I. ☼)
Anatomie pathologique	POUJOL (I. ☼).
Chimie biologique et médicale.....	MAILLARD (*, I. ☼).
Hygiène, hydrologie et climatologie...	CHASSEVANT (O. *, ☼, I. ☼).
Physiologie	TOURNADE (O *, ☼, I. ☼).
Pharmacie	MUSSO (I. ☼).
Médecine légale	GIRAUD (O *, ☼, I. ☼)
Anatomie.....	LEBLANC (*, ☼, I. ☼).
Microbiologie et cryptogamie.....	PINOY (*, I. ☼).
Physique médicale	PORTES (*, ☼, I. ☼).
Anatomie médico-chirurgicale et méde- cine opératoire.....	CABANES (*, ☼, I. ☼).
Parasitologie et zoologie médicale....	SENEVET (☼, A. ☼).
Chimie minérale, pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ☼)
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (A. ☼).
Pathologie générale et pathologie médicale	POROT (A. ☼).
Thérapeutique.....	LEBON (*, ☼, A. ☼).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER, agrégé (☼) Histologie

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, I. ☼).	MM. HERAIL (*, I. ☼).
VINCENT (*, I. ☼).	SOULIÉ (*, I. ☼).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-femmes.....	MM. FUSTER (*, ☼, I. ☼).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie ..	ABOULKER (*, ☼).

AGRÉGÉS

Chirurgie	{	MM. DUBOUCHER. (I. ☼)
Médecine		FERRARI (I. ☼).
Physiologie		MOGGI (*).
Anatomie		N....
Chimie médicale		N....
Obstétrique.. ..		HERMANN (☼, A. ☼).
Histologie.....		RIBET (☼, A. ☼).
Histoire naturelle pharmaceutique..		N....
		HOUEL (*, ☼, A. ☼).
		N....

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Je dédie cette thèse :

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MERE CHÉRIE

ET DE MON GRAND'PERE

*trop tôt ravis à mon affection. Ils
n'ont pas eu la joie de me voir arriver
au terme de mes études. Mon seul
désir est de suivre l'exemple de leur
vie toute d'honneur et de travail.*

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE M. CARTOUX

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE LE DOCTEUR G. EGROT

Ancien chef de clinique à la maternité d'Alger

*Qui m'ont toujours témoigné une
vive affection et que je n'ai plus le
bonheur d'avoir à mes côtés.*

A MA MERE TENDREMENT CHÉRIE

*qui a formé mon esprit et mon cœur.
Modeste témoignage de ma profonde
tendresse.*

A MON PERE

*C'est à toi, mon cher père, que je
dois tout. Tu m'as montré ce que
peut faire la volonté dans les grands
efforts, la ténacité dans le travail
quotidien.*

*Je sais les sacrifices que tu t'es
imposés pour moi.*

*Mon vœu le plus cher et mon plus
grand désir est de pouvoir vous ren-
dre à tous deux les bienfaits dont
vous m'avez toujours comblé.*

A MA CHERE SŒUR

*L'amie de tous les instants. Témoi-
gnage de l'étroite affection qui nous
unit.*

AU DOCTEUR EDOUARD LAFFONT

Mon seul et unique ami.

Le temps n'a fait que resserrer les liens d'une solide amitié contractée dans notre enfance sur les bancs du lycée. Tu as toujours été un ami précieux et dévoué.

Que ce modeste travail soit pour toi, mon cher EDOUARD, le témoignage de ma vive reconnaissance pour l'affection fraternelle que tu n'as cessé de me témoigner.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le DOCTEUR A. LAFFONT

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur de clinique obstétricale et de puériculture
du premier âge

A MES MAÎTRES ET JUGES

Monsieur le DOCTEUR COURRIER

Croix de guerre

Professeur d'histologie

Monsieur le DOCTEUR PORTES

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur de physique médicale

Monsieur le DOCTEUR HOUEL

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur agrégé de clinique obstétricale

A Monsieur le DOCTEUR LEBLANC
Professeur d'anatomie
Doyen de la Faculté de Médecine

*Mon premier maître en médecine.
Comme professeur, comme doyen, il
n'a cessé de me prodiguer les mar-
ques de sa bienveillance. Qu'il veuille
bien trouver ici la respectueuse
assurance de ma vive reconnaissance
et de mon entier dévouement.*

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX

A Monsieur le DOCTEUR DELUZ

A Monsieur le DOCTEUR STEFANOPOLI

A Monsieur le DOCTEUR BINET

A Monsieur le DOCTEUR JAHIER

A Monsieur le DOCTEUR THIODET

A Monsieur le DOCTEUR FULCONIS

A Monsieur le DOCTEUR HADIDA

A Monsieur le DOCTEUR R. MAIRE

*Modeste et juste témoignage de
reconnaissance pour la bienveillance
qu'ils m'ont toujours témoignée.
Qu'ils trouvent ici l'expression de
mes sincères remerciements.*

A MES COMPAGNONS D'ÉTUDES :

Monsieur le DOCTEUR BERNARD

Monsieur le DOCTEUR CHAPUS

Monsieur le DOCTEUR EZES

Monsieur le DOCTEUR SIRJEAN

Monsieur le DOCTEUR G. THERON

Monsieur le DOCTEUR G. GUEDJ

Monsieur le DOCTEUR RICARD

Monsieur le DOCTEUR G. GROS

*Les excellents moments passés
avec eux dans l'atmosphère intime
du laboratoire resteront parmi les
meilleurs souvenirs de ma vie d'étu-
diant.*

Avant-Propos

Nous tenons à exprimer ici à tous ceux qui furent nos maîtres la profonde reconnaissance que nous éprouvons pour eux.

Au cours de nos études au Lycée d'Alger, MM. les Professeurs GAILLARD, LESPES, BOSCH, MARUCCHI ont été pour nous des maîtres très écoutés. Nous sommes heureux de leur exprimer notre vive gratitude et de les assurer de notre respectueuse reconnaissance.

Le souvenir de la bienveillance que nous a toujours témoignée M. le Professeur DANTAN, de son indulgence et de son clair enseignement ne s'atténuera jamais en nous. Nous voudrions qu'il puisse trouver ici une marque de notre profonde gratitude et du respectueux attachement que sa sollicitude et ses bienfaits surent éveiller en nous.

Depuis notre plus jeune âge nous avons trouvé auprès de M. le Professeur LAFFONT un appui tout paternel. Il n'a cessé de nous donner au cours de nos études les directives nécessaires et de nous prodiguer les conseils les plus éclairés. Il nous est difficile d'exprimer notre reconnaissance à ce maître éminent dont la simplicité et la bonté font l'admiration de tous ceux qui l'approchent ; nous ne trouvons pas de mots assez grands pour traduire comme nous le voudrions tout ce qu'il a pu faire pour nous. C'est peu de l'assurer de notre attachement et de notre dévouement, nous savons ce que nous lui devons et notre seul désir est de rester digne de

l'affection qu'il nous a toujours témoignée et de suivre dans notre carrière médicale l'exemple de sa vie, modèle de conscience et de dignité professionnelle.

C'est M. le Professeur COURRIER qui nous a dirigé vers les études biologiques. Nous nous souviendrons toujours de l'accueil aimable que notre maître nous réserva dans son laboratoire. Pendant plus de trois ans il n'a cessé de nous témoigner la plus attentive bienveillance et de développer en nous le goût de la recherche. Dès que nous lui avons fait part de notre désir de consacrer notre thèse à l'étude de la fonction ovarienne, il nous a encouragé et aidé à réaliser notre projet et nous savons que, sans lui, sans ses bons conseils devant une tâche bien lourde pour un simple étudiant, nous aurions cédé au découragement. Qu'il veuille bien trouver en ce premier travail le témoignage de nos sentiments de fidèle reconnaissance.

Avec son affabilité coutumière, qui fait de lui le meilleur des maîtres, M. le Professeur PORTES nous a donné les avis les plus précieux. Il a bien voulu s'intéresser à notre travail et en augmenter la documentation scientifique par ses recherches personnelles. Que ce maître, à qui va toute notre admiration, veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et l'assurance de notre respectueux dévouement pour sa bienveillante sollicitude.

M. le Professeur HOUEL n'a cessé de nous témoigner le plus vif intérêt. Il a suivi les progrès de notre travail et nous encouragea dans nos moments de défaillances. Nous garderons le meilleur souvenir de son accueil toujours si bienveillant. Qu'il veuille bien agréer l'hommage de notre respectueuse gratitude et de notre profond respect.

M. le Professeur FOURMENT fut pour nous un maître dont la bienveillance ne s'est jamais démentie.

En nous accueillant dans son laboratoire il nous a permis de bénéficier de sa haute culture scientifique. Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner publiquement notre vive reconnaissance.

Nous ne voudrions pas manquer d'assurer M. le Professeur POUJOL du souvenir ému que nous garderons de la façon si bienveillante avec laquelle il nous a toujours reçu dans son laboratoire. Sous sa haute direction nous avons pu développer nos connaissances et diriger le laboratoire d'anatomie pathologique qui nous a été confié à la maternité. Nous ne l'oublierons jamais.

Que M. le Docteur MONTPELLIER, chef des travaux pratiques d'anatomie pathologique, trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée au cours de nos études. Son esprit scientifique, son amour du travail, sa patience dans la recherche a été pour nous le plus admirable des exemples. Nous l'assurons de nos sentiments de respectueux dévouement

Nous tenons à remercier M. le Professeur HERMANN ; nous nous souviendrons toujours de ses magistrales leçons de physiologie, de sa parole claire et précise. Nous n'oublierons pas qu'au cours de nos études il voulut bien nous honorer d'une attention particulière dont nous lui garderons une profonde reconnaissance.

MM. les Professeurs FERRARI et H. DUBOUCHER nous ont toujours aidé de leurs précieux conseils et nous ont témoigné le plus vif intérêt. Nous nous souviendrons de leur bel et clair enseignement qui a largement contribué à notre éducation médicale. Qu'ils soient assurés de notre sincère attachement pour leur bienveillance constante et le dévouement dont ils ont fait preuve à notre égard.

Notre gratitude s'adresse également à M. le Professeur G. COTTE, à Mlle le Docteur PALLOT, à MM. les Docteurs L. BROUHA, H. HINGLAIS et H. SIMONNET. Ils n'ont pas hésité à mettre à notre disposition une importante documentation sur notre sujet de thèse. Qu'ils veuillent bien agréer nos remerciements très respectueux.

Nos amis les Docteurs M. RIBERE, R. KEHL et CHECHAN n'ont cessé de nous prodiguer une aide précieuse et dévouée. Nous saisissons avec joie cette occasion de leur témoigner notre très vive reconnaissance et de les assurer de notre entière sympathie.

Nous ne savons comment remercier M. MELIS, chef des travaux pratiques de matières médicales, M. SALLES, préparateur de matières médicales, M. L. VALOT, MM. les Docteurs BARDENAT et E. LAFFONT ; nous leur devons les dessins qui illustrent notre thèse, qu'ils veuillent bien accepter pour tout ce qu'ils ont fait pour nous nos sincères remerciements et l'expression de toute notre reconnaissance.

Introduction

L'étude des glandes à sécrétion interne a fait dans ces dernières années l'objet de nombreuses recherches d'ordre physiologique, biochimique et pharmacodynamique.

Depuis longtemps, à vrai dire, le rôle de quelques-unes de ces glandes était soupçonné et leur activité utilisée même dans certaines pratiques empiriques de la médecine populaire.

En 1855, Claude BERNARD, montrant la présence de glycogène dans le foie, précisait le rôle de cette glande hépatique dans l'élaboration de ce colloïde glucidigène et résumait, dans une appréciation physiologique d'ensemble, que deux points quelconques de l'organisme peuvent être toujours en relation « *par la voie des nerfs et par la voie du sang* ». La notion d'hormone apparaissait déjà à travers ces constatations.

BROWN-SEQUARD, en 1885, en étudiant le liquide orchitique, reconnaissait la valeur des idées nouvelles émises par son prédécesseur et démontrait que certains organes sécrètent des substances qui, par l'intermédiaire du sang, vont activer ou ralentir les diverses fonctions physiologiques d'organes plus ou moins éloignés : « *Chaque tissu, et plus généralement chaque cellule de l'organisme, sécrète pour son propre compte des produits ou des ferments spéciaux qui sont versés dans le sang et qui viennent influencer, par l'intermédiaire de ce liquide, toutes*

les autres cellules rendues ainsi solidaires les unes des autres par un mécanisme autre que le système nerveux. »

L'étude que fit cet auteur sur le liquide orchitique est le fondement de nos connaissances actuelles sur les fonctions endocrines des glandes génitales mâles. Les injections de sperme, dont il essaya de justifier la valeur par des expériences personnelles, l'amènèrent à enregistrer des phénomènes précis qu'il attribua à leur activité : sensation de vigueur, de force et de volonté, impression de brusque rajeunissement. Ces expériences, aujourd'hui discutées, n'en sont pas moins le point de départ de nos recherches sur les sécrétions des glandes sexuelles.

En 1902, BAYLISS et STARLING, puis C. FLEIG, découvraient les *sécrétines*, les préparaient par diverses méthodes, étudiaient leurs effets. FLEIG proposa le nom de *crinines* pour désigner ces substances qui, transportées par voie humorale d'un point à l'autre de l'organisme, vont produire des phénomènes d'excitation et d'inhibition. BAYLISS fit adopter l'expression aujourd'hui classique d'*hormone*.

Les hormones sont donc des agents de relation, de synergie agissant, semble-t-il, surtout par leurs propriétés chimiques, et mériteraient le nom plus expressif de *chimio-synergides* qu'avait aussi proposé C. FLEIG.

Peu à peu la lumière se fit sur la pathologie endocrinienne. On admit tout d'abord qu'une seule glande était responsable d'accidents bien déterminés : le myxœdème paraissait dû à une lésion de la glande thyroïde seule ; la maladie d'Addison semblait uniquement produite par l'altération des capsules surrénales.

Mais les synergies glandulaires apparaissaient déjà à l'évidence dans de nombreuses observations physiologiques et cliniques.

La théorie clinique des syndromes pluriglandulaires, leur traitement par l'apport à l'organisme déficient d'extraits de ces glandes (opothérapie de LANDOUZY) fut la conséquence heureuse de la découverte de BROWN-SEQUARD.

La découverte récente de l'existence d'hormones ovariennes et testiculaire et de leurs rapports avec l'activité des produits sécrétés par le lobe antérieur de l'hypophyse (véritable moteur de la glande sexuelle) a permis de reprendre l'hypothèse trop tôt abandonnée de BROWN-SEQUARD qui, le premier, attira l'attention sur les effets des extraits testiculaires.

La clinique montre en effet que, dans certains états pathologiques tels que l'acromégalie, le syndrome adiposo-génital on trouve, en même temps que des anomalies de la glande pituitaire, des malformations génitales. Certaines modifications apparaissent également au niveau de l'antéhypophyse au moment de la puberté, de la grossesse ou après la castration.

La solution des problèmes que pose l'avènement de la puberté dans les deux sexes et celui de la ménopause chez la femme, semble dépendre essentiellement de notre connaissance sur les variations d'activité endocrine des glandes sexuelles : nous savons, en effet, que les injections d'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse à de jeunes animaux impubères, mâles ou femelles, déclanchent chez eux la puberté ; d'autre part, ZONDEK et ASCHHEIM ont réveillé l'activité ovarienne chez la femelle en ménopause par l'implantation d'antéhypophyse.

La présence dans l'urine de la femme enceinte de deux hormones : l'une présentant les caractères de l'hormone antéhypophysaire, l'autre ceux de la folliculine, a permis aux auteurs de ranimer par des injections de cette urine le fonctionnement des glandes génitales chez des individus atteints d'insuffisance ovarienne ou testiculaire (ZAMKOFF, FULCONIS).

L'ensemble des constatations dont je viens de retracer les lignes générales montre bien que l'étude des glandes à sécrétion interne s'est considérablement élargie. Les recherches actuelles, dont la précision s'avère chaque jour plus grande, sont puissamment aidées par la connaissance des modifications cellulaires que les extraits glandulaires sont susceptibles de déclancher.

Ainsi s'ouvre l'ère d'une opothérapie « *vraiment scientifique* ».



Les recherches exposées dans notre thèse portent sur les troubles menstruels de la femme et sur leur traitement par la folliculine, hormone dont nous avons poursuivi l'étude physiologique et clinique (1).

De nombreux auteurs, COURRIER, BROUHA et SIMONNET, pour ne citer que les principaux, se sont déjà occupés de cette question. Leurs recherches, rapportées dans deux thèses récentes, celle de HALPERINE (1928) et celle de Mlle Aurélie GOLDSTEIN (1929), ont déjà largement contribué à sa connaissance.

(1) Nous avons utilisé pour nos recherches la folliculine présentée dans le commerce sous le nom de *Hormovarine* et préparée par la maison BYLA. Nous lui adressons ici nos vifs remerciements pour les quantités importantes de cette hormone qu'elle a bien voulu nous adresser gratuitement.

Nous avons fait de notre mieux pour réunir toutes les données actuelles, aussi bien physiologiques que cliniques, sur l'hormone folliculaire. Toutefois, il nous a semblé bon de montrer, auparavant, comment se sont précisées nos connaissances sur l'ovaire au triple point de vue chimio-physiologique, clinique et thérapeutique. Nous avons, par suite, divisé notre travail en trois parties : la première est consacrée à l'étude physiologique de l'ovaire, dans la seconde nous exposons nos travaux personnels sur les fonctions de cet organe, la troisième résume nos connaissances sur le traitement de certains états pathologiques par la folliculine.

Nous nous sommes efforcé de rassembler des observations inédites venant de différents auteurs ; ajoutées aux nombreuses déjà parues, elles permettront au lecteur de se faire une opinion sur l'action thérapeutique de cette hormone ovarienne.

CHAPITRE I

**Structure et Histophysiologie
de l'Appareil Génital Femelle**

I - Structure de l'Ovaire

L'on sait que l'ovaire est constitué de deux parties différentes : l'une superficielle ou corticale, blanche, ferme, d'une épaisseur de deux millimètres environ, renferme des ovocytes jeunes et quelques follicules de de Graaf en évolution ; l'autre, centrale ou médullaire, molle, rouge, spongieuse, parcourue par de nombreux vaisseaux, est formée d'un tissu conjonctif plus lâche que celui de la partie corticale.

Il est inutile d'insister sur les multiples variations que présente le follicule aux divers états de son évolution : il est bien connu qu'il passe par trois stades différents au cours desquels il prend successivement les noms de *Follicule primordial*, *Follicule en voie de croissance* et *Follicule mûr* ; en même temps les cellules folliculeuses qui entourent l'ovule se multiplient activement et augmentent de volume ; au dernier stade elles se liquéfient en donnant naissance à une sérosité transparente, jaunâtre, légèrement alcaline : le *liquor-folliculi*. La tension du liquide folliculaire ayant augmenté pendant son mûrissement, il distend la paroi de l'ovaire et fait saillie à sa surface. Bientôt la paroi éclate, et l'ovule libéré s'échappe pour tomber sur les franges du pavillon de la trompe. Après cette déhiscence la thèque se ferme et les cellules folliculeuses non expulsées, auxquelles s'ajoutent des éléments conjonctifs, accumulent dans leur cytoplasma de la graisse et un pigment spécial, la *lutéine*, produisant ainsi un corps jaune. Il y a lieu de distinguer le corps jaune de la grossesse de celui de la menstruation : ce dernier est plus

éphémère et moins volumineux. En régressant, le corps jaune laisse une cicatrice fibreuse plus ou moins atténuée suivant sa variété : c'est le *Corpus Albicans*.

Chez certains petits mammifères, la chatte par exemple, la thèque interne des follicules atrétiques se développe et constitue le *faux corps jaune* ou *glande interstitielle*. Cette glande, grâce aux nombreux follicules atrétiques, peut évoluer de façon à remplir presque complètement le tissu ovarien. SCHIKELE propose de l'appeler *glande thécale*. On ne retrouve pas cette glande chez la femme, l'évolution de la thèque du follicule atrétique ne dépasse pas chez elle un certain maximum et se trouve rapidement vouée à la régression.

Les examens histologiques et histochimiques n'ont pas encore réussi à bien établir la valeur fonctionnelle de cette glande interstitielle.

II — Le Cycle Ovarien

Envisagé au point de vue purement fonctionnel, l'ovaire présente cette particularité que, de la puberté à la ménopause, il est soumis à un perpétuel remaniement. Dans une première période, le follicule de de Graff évolue : c'est la *phase folliculaire* ; la *phase lutéinique* lui succède : elle est caractérisée par l'activité du corps jaune. Ces deux phases sont séparées par l'*ovulation*.

Ce cycle a une durée variable suivant l'espèce animale considérée : chez certains animaux, l'activité ovarienne se manifeste d'une façon régulière et sans interruption pendant toute l'année ; chez la souris et le rat il dure de 4 à 5 jours, chez le cobaye 14 à 15, la vache 19 à 21, la truie 21, la guenon 27, la femme 28 jours ; chez d'autres, enfin, le cycle n'apparaît qu'à certaines époques de l'année : par exemple, le hérisson, la brebis, la chienne ont deux périodes d'activité sexuelle par an ; la taupe, la marmotte, la chauve-souris n'en ont qu'une.

La phase lutéinique ne succède pas obligatoirement, chez tous les mammifères, à la phase folliculaire : nous savons en effet que, chez certains d'entre eux, la ponte ovulaire est spontanée ; chez d'autres, elle est déterminée par le coït ; dans le premier cas, un corps jaune se formera toujours après l'ovulation, dans le second, il n'apparaîtra que s'il y a eu coït.

Le cycle ovarien est réglé par le corps jaune, la phase folliculaire d'un cycle dépend de la régression

du corps jaune du cycle précédent. Nous rencontrons, fréquemment, en clinique, des cas de stérilité et d'aménorrhée dus à la persistance d'un corps jaune, le plus souvent kystique. DUBOUCHER, POUGET et COURRIER ont signalé le cas d'une jeune femme présentant des signes de grossesse extra-utérine ; or, au cours de l'opération, ils se sont trouvés en présence d'un ovaire kystique. L'examen histologique du kyste a montré qu'il s'agissait d'un volumineux corps jaune. La malade eut une menstruation vingt-quatre heures après l'intervention. Nous avons eu l'occasion de rencontrer le même cas avec MM. les Professeurs LAFFONT et HOUEL.

Ces observations montrent que le cycle ovarien n'est pas d'une constance absolue et qu'il peut subir des variations.

Il est, dans les laboratoires, souvent modifié par des expériences multiples, et nous allons rapporter maintenant les méthodes les plus fréquemment employées.

En 1922, EVANS et BISHOP avaient constaté que, chez le rat, le cycle folliculaire était troublé dans son évolution lorsqu'on soumettait cet animal à un régime spécial pauvre en *vitamine A.* ; le follicule se développait alors difficilement et la déhiscence ovulaire ne se produisait pas.

Les animaux soumis au régime lacté absolu ne se reproduisent plus : le lait aurait donc une action stérilisante ; ceci serait évité par addition au régime de farine de lait et de levure de bière. SURE a montré, le premier, que ce phénomène était conditionné par l'absence d'une substance spécifique qu'il appelle *vitamine E.*

Normalement, chez la vache et la lapine, PUGH et LOTHE, LACASSAGNE, ont observé un rut per-

manent dû à la présence de kystes ovariens ; COURRIER a également rencontré un cas semblable chez un cobaye femelle.

L'insuline a le pouvoir de supprimer la menstruation chez la femme, d'où son emploi dans le traitement des ménorragies (VOGT) ; elle empêcherait, en exerçant une action inhibitrice sur l'ovaire, la maturation des follicules de de Graff (COTTE et PALLOT).

Les injections d'extraits hydrosolubles du corps jaune sont également capables, à doses convenables, de supprimer le cycle œstral chez le rat (BROUHA et SIMONNET, M. PAPANICOLAOU, GLEY).

ZONDEK et ASCHHEIM ont montré que la greffe du lobe antérieur de l'hypophyse d'un animal quelconque faite à une souris impubère provoque, en quelques jours, la maturité des jeunes follicules de de Graff et l'éclosion de la puberté ; l'implantation d'hypophyse à des crapauds femelles provoque l'ovulation et la ponte ovarienne (B.-A. HOUS-SAY, L. GIUSTI, J.-M. LASCANO-GONZALES) ; R. KEHL, par des injections d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse, a obtenu le même résultat.

Cet extrait de lobe antérieur de l'hypophyse, injecté en petite quantité, déclanche la puberté chez l'animal impubère en activant le cycle ovulaire ; mais à forte dose il supprime chez l'adulte toute phase folliculaire, en provoquant la lutéinisation rapide, presque totale, de l'ovaire (H.-M. EVANS et LONG, BROUHA et SIMONNET, L. CHIAP-PONI).

Pour M. KLEIN, les injections de placenta produisent sur les ovaires de profondes perturbations analogues à celles qu'on obtient avec l'hormone pré-hypophysaire.

LAFFONT, JAHIER et FULCONIS, par une greffe sous-péritonéale de placenta de brebis, ont supprimé chez le cobaye pendant cinq mois l'ovulation.

Alex. RADOSSAVLYEVITCH et Alex. KOSTITCH, par la splenectomie chez la souris blanche impubère, ont déclenché l'apparition précoce du cycle ovarien ; pour eux la rate exercerait une action frénatrice vis-à-vis de l'hormone ovarienne.

Vittorio PETTINARI, à la suite d'une greffe d'ovaire jeune sur un animal vieux, a vu les ovaires manifester à nouveau d'intenses phénomènes régénératifs et recommencer à fonctionner : il obtint même une grossesse.

LONG et EVANS (1922) ont prolongé la phase lutéinique par l'excitation du col de l'utérus ; L. LÖEB (1923) l'a provoquée par l'excision des cornes utérines. Nous connaissons également, en clinique, l'action de certains états pathologiques, tels que la salpingite et l'endométrite, sur l'existence du corps jaune.

Les urines de femmes enceintes, au début de la grossesse, renferment une hormone ayant tous les caractères de l'antéhypophyse : elles déclenchent la phase ovulaire chez la souris impubère mâle et femelle (ZONDEK et ASCHHEIM, BROUHA et SIMONNET, LAFFONT et CHIAPPONI).

LAFFONT et FULCONIS, reprenant les travaux de nombreux autres auteurs sur la stérilisation par les injections de sperme, ont obtenu des stérilités temporaires de six à huit mois, susceptibles d'augmenter par la répétition des injections.

MAC CARTNEY pense que cette stérilité est due à la présence de spermatoxines dans l'utérus et le vagin.

TUSHNOV l'attribue à un trouble des rapports biochimiques des éléments générateurs.

LAFFONT et ses collaborateurs n'ont trouvé aucune agglutinabilité des spermatozoïdes du rat par les sécrétions de rates injectées à quatre reprises et dont la dernière remontait à quinze jours auparavant.

DITTLER, faisant des laparotomies en série aux animaux en expérience, a pu prouver que l'ovulation n'était pas perturbée.

Enfin, BROUHA et SIMONNET ont montré que chez les souris impubères les injections d'extraits orchitiques déclanchent rapidement l'apparition d'un cycle œstral complet : le tractus génital est analogue à celui observé au moment de la puberté spontanée.

Avec la collaboration de FULCONIS nous avons repris ces expériences dans le but d'étudier la stérilisation de l'organisme femelle par les injections parentérales de spermatozoïdes. Nous avons recherché les réactions histologiques de la glande sexuelle de l'animal qui pouvaient en résulter.

Les nombreuses coupes histologiques que nous avons examinées nous ont permis de mettre en évidence quelques modifications dans la structure de l'ovaire, dont les plus importantes résident, le plus souvent, dans une hypertrophie de la glande et l'existence de volumineux et nombreux corps jaunes occupant presque entièrement l'aire de l'organe et étouffant, à son centre, quelques rares follicules très jeunes.

L'exposé des faits qui précèdent montre qu'il est possible d'influencer expérimentalement et de diverses façons le cycle ovarien. Mais nous devons surtout insister sur les rapports hypophyso-génitaux : par l'implantation de lobe antérieur d'hypophyse on

observe chez l'animal impubère l'apparition précoce de la puberté ; chez l'adulte, le fait marquant est la superovulation ; chez l'animal en ménopause, on assiste à la réactivation de l'ovaire. *« On est donc conduit à considérer le lobe antérieur de l'hypophyse comme étant l'excitant spécifique de l'ovaire au point de vue sécrétion externe, ponte ovulaire et sécrétion interne, formation des hormones ovariennes. Par l'intermédiaire de l'ovaire, il joue un rôle primordial dans le déterminisme de la puberté et dans la régulation de la vie génitale. »* (L. BROUHA). L'hormone antéhypophysaire, par son action sur le tractus génital, est appelée à remplir un rôle important en thérapeutique humaine.

Nous allons aborder maintenant l'étude proprement dite du cycle sexuel. Nous exposerons tout d'abord nos connaissances sur le cycle œstrien des mammifères ; cela nous permettra de mieux comprendre le mécanisme de la menstruation chez la femme.

III — Le Cycle Sexuel des Mammifères

Chez la femelle des mammifères, pendant toute la durée de son activité sexuelle, mais en dehors de la gestation, le tractus génital est soumis à des modifications de structure apparaissant à intervalles périodiques, suivant un rythme bien défini pour chaque espèce. Ces modifications ont entre elles des relations chronologiques constantes.

Bien avant que des études approfondies nous aient permis de suivre, dans leurs plus petits détails, ces transformations, certains phénomènes secondaires, comme le rut des ongulés ou la menstruation de la femme, nous laissaient soupçonner l'existence d'un rythme génital. En effet, le plus grand obstacle, contre lequel se sont pendant longtemps heurtés les auteurs dans l'étude expérimentale de la sécrétion interne de l'ovaire, fut certainement l'absence d'un test biologique leur permettant d'étudier *in vivo*, d'une façon sûre et aisée, les modifications périodiques du tractus génital.

Un des premiers, HEAPE, en 1897, montra que l'ovaire et les organes annexes sont soumis à des transformations cycliques apparaissant à époque fixe, évoluant toujours de la même manière, mais variant suivant les espèces animales ; c'est à l'ensemble de ces modifications périodiques que HEAPE donna le nom de « *cycle œstrien* » ou cycle de l'œuf.

STOCKARD et PAPANICOLAOU, en 1927, ont vu que, chez le cobaye, les modifications de la sécrétion vaginale sont en relation chronologique avec le cycle ovarien.

D'autres auteurs se sont efforcés d'étudier ce cycle chez diverses espèces animales : LONG et EVANS (1922) l'étudient chez le rat, ALLEN (1922) chez la souris, H. GERLINGER (1923) chez la chienne, COURRIER (1923-24) chez le cobaye, et TSU (1924) chez le lapin.

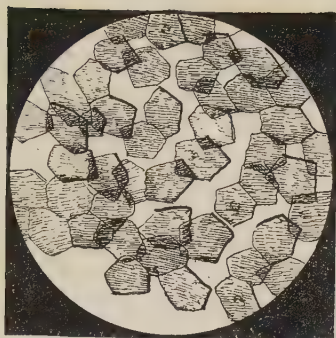
CORNER, en 1923, a observé chez le macacus rhesus un cycle utérin, avec les mêmes modifications retrouvées par HEAPE chez le même singe ; mais il eut le mérite de fixer les phases correspondantes du cycle ovarien.

Il ne semble pas sans intérêt, pour saisir l'importance de ces données nouvelles, de rappeler ce que l'on sait actuellement sur le cycle sexuel, car c'est en précisant l'évolution de ce que l'on appelle le « *cycle œstrien* » qu'il est possible de bien comprendre le mécanisme des troubles qui peuvent modifier le rythme normal de l'ovulation, fonction si importante de l'organisme féminin.

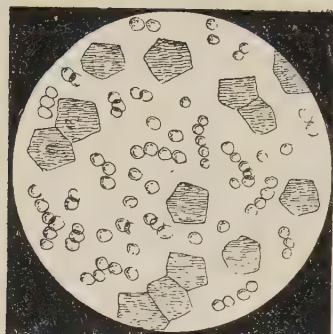
Prenons comme exemple le cycle ovarien du rat étudié par LONG et EVANS. Ces auteurs divisent ce cycle en quatre périodes :

I. — *Præstrus* : Durée douze heures. L'ovaire renferme des follicules mûrs ; le corps jaune de l'ovulation précédente dégénère. L'utérus est distendu par un liquide séreux. Les lèvres vulvaires sont légèrement tuméfiées. Le liquide vaginal contient des cellules épithéliales de taille uniforme.

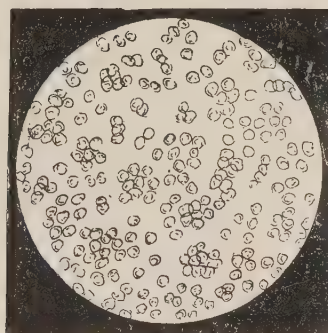
II. — *Œstrus* : Le rut apparaît vers la douzième heure. Pendant cette période la femelle accepte le mâle. Les follicules atteignent leur maturité ; l'ovulation a lieu à la fin de la période. La distension de l'utérus par le liquide atteint son maximum, puis s'atténue. La vulve est tuméfiée. *Les cellules kératinisées* apparaissent dans le liquide vaginal et forment des amas caséeux.



Œstrus. - Les cellules Kératinisées à contour polyédrique occupent la totalité du champ microscopique.



Métœstrus. - On trouve encore quelques cellules kératinisées. Les leucocytes apparaissent.



Dioestrus - Les leucocytes dominent le tableau. Pas de cellules kératinisées.

III. — *Métœstrus* : Durée six heures. Constitution des corps jaunes. L'épithélium vaginal est très bas, la tuméfaction de la vulve disparaît. Le liquide vaginal contient des cellules épithéliales et des *leucocytes en grand nombre*.

IV. — *Diœstrus* ou phase de repos : cette phase dure cinquante-sept heures. Les ovaires renferment des corps jaunes bien formés. L'épithélium vaginal reste très bas. Pas de tuméfaction vulvaire. Le liquide vaginal ne contient que quelques globules blancs et de rares cellules épithéliales. *Pas de cellules kératinisées*. Vers la fin de cette période, l'épithélium du vagin commence à se régénérer, les leucocytes disparaissent ; on arrive au præstrus.

En faisant chaque jour des frottis de mucus vaginal, il est facile de suivre ces transformations et d'interpréter aisément les diverses périodes de l'évolution folliculaire auxquelles correspond chaque préparation. Il devient ainsi possible de fixer, d'une façon précise, le moment de l'ovulation.

Il est bien entendu que chez l'animal castré on ne retrouve plus ces divers phénomènes, la muqueuse vaginale restant au repos complet : le frottis vaginal présente alors continuellement l'aspect du diœstrus ou phase de repos.

IV — Cycle Menstruel de la Femme

Nous avons vu que, chez l'animal, chacune des différentes phases du cycle ovarien entraîne des transformations notables au niveau des organes génitaux. Les mêmes phénomènes se reproduisent chez la femme : nous retrouvons, chez elle, la phase folliculaire et la phase lutéinique séparées par l'ovulation.

Pendant toute la durée de l'activité génitale, la muqueuse utérine présente une série de modifications qui se reproduisent périodiquement tous les vingt-huit jours.

L'ovaire contient, dit-on, près de 250.000 follicules, dont un seul, chaque mois, grossit, se remplit d'un liquide, le « *liquor folliculi* », et finit par se rompre, libérant l'ovule qu'il renfermait. Les autres follicules s'atrophient et disparaissent.

Les deux ovaires ne fonctionnent pas simultanément : il semble que la ponte ovulaire se déclanche successivement dans l'un et l'autre. On a cependant retrouvé quelquefois dans le même ovaire un follicule mûr et un corps jaune en pleine évolution.

Chez l'animal, par les frottis du mucus vaginal, on peut connaître l'état du follicule ovarien : chez la femme la menstruation semblerait remplir le même rôle ; mais il n'en est rien et il ne faut pas oublier que *la menstruation n'est pas l'homologue du rut* (FRAENKEL, ANCEL et VILLEMIN) : elle ne coïncide pas avec la maturation du follicule et ne correspond pas comme le rut à l'ovulation ; elle

en est séparée par le temps que met le corps jaune à évoluer. En effet, si la fécondation a eu lieu, le corps jaune persiste, car il est indispensable que son action s'exerce sur l'utérus, au cours de la première partie de la grossesse (FRAENKEL), *tous les phénomènes préparatoires à la nidation de l'œuf étant sous la dépendance du corps jaune* (BOUIN et ANCEL) ; mais, si elle ne s'est pas effectuée, la muqueuse utérine hyperplasiée s'exfolie et, en se détachant, détermine la rupture de petits vaisseaux superficiels ; un écoulement sanguin plus ou moins abondant se produit, *c'est la menstruation*. La période de dégénérescence du corps jaune correspond au début de la menstruation et c'est lui qui, chez la femme, régit les phénomènes menstruels.

Nous résumons ci-dessous, d'après M. GOBERT, les principales modifications de la muqueuse utérine pendant le cycle menstruel ; cet auteur distingue quatre stades à ce cycle :

I. — Le premier, *préménstruel*, dure quatre à cinq jours et précède l'écoulement sanguin.

II. — Le second, *ménstruel*, est d'environ quatre jours.

III. — Le troisième, *postménstruel*, a une durée de sept jours.

IV. — Le quatrième, est *interménstruel*.

Le *premier stade* est caractérisé par :

a) L'épaississement de la muqueuse dû à la prolifération de tous ses éléments.

b) Par le plissement de l'épithélium de revêtement et de l'épithélium glandulaire.

Le *second stade* est marqué par des phénomènes inverses de déplétion du chorion et de chute totale ou partielle de l'épithélium ; il y a d'autre part fil-

tration d'éléments sanguins parfois amassés en nappes.

Les *troisième* et *quatrième stades*, enfin, montrent un amincissement de la muqueuse, une régénération de l'épithélium avec l'apparition des cils.

On a également essayé de rechercher chez la femme, au cours de son cycle menstruel, les caractères retrouvés dans les frottis du mucus vaginal des animaux.

F. LEHMANN (1921) a décrit quatre types de frottis :

Type I. — Cellules épithéliales seules.

Type II. — Cellules épithéliales et quelques leucocytes.

Type III. — Cellules épithéliales rares et nombreux leucocytes.

Type IV. — Leucocytes seulement.

Mais, d'après KING (1927) les multiples variations des frottis chez la femme ne nous permettent pas d'en donner une indication précise et définitive.

Il y a donc, chez la femme, deux phases dans l'évolution de la muqueuse utérine : la première est une phase de construction en vue de la nidation de l'œuf ; la seconde, moins longue, est destructive et se termine brusquement par l'hémorragie menstruelle. Du côté de l'ovaire il y a également une phase folliculaire et une phase lutéinique : le corps jaune étant toujours l'organe régulateur du cycle ovarien.

V — La Menstruation

De la puberté à la ménopause, la muqueuse utérine est le point de départ d'une hémorragie qui se fait à peu près régulièrement tous les mois par le vagin.

Depuis les temps les plus reculés, on s'était imaginé que la menstruation devait servir à la purification de l'organisme féminin; VILLEMIN lui-même avait émis l'avis que la chlorose pourrait être due à une intoxication par la sécrétion interne du corps jaune qui ne s'éliminerait plus par le sang des menstrues.

Cependant, si l'on en croit la légende, les Romains avaient déjà soupçonné le rôle de l'ovaire dans les phénomènes menstruels et la gestation; on raconte qu'ils châtraient les filles pour les rendre stériles. Céphée, roi d'Ethiopie, faisait castrer les femmes de son harem.

Avec le temps, bien des progrès ont été réalisés. Des constatations plus précises ont été faites. L'étude histologique des glandes a permis de saisir sur le vif les transformations de leurs tissus et de fixer les diverses phases de leur évolution.

En 1833, DUGNES assigna, pour la première fois, un rôle à l'action de l'ovaire dans la production des phénomènes menstruels.

ROBERT, en 1843, avait déjà observé, près de Bombay, des « *Hedjas* » (femmes castrées dans leur jeune âge) qui ne possédaient pas de caractères sexuels secondaires. Il eut un des premiers l'impression d'une action endocrinienne de l'ovaire.

On a pendant longtemps discuté le mécanisme de l'hémorragie menstruelle. De nombreuses théories ont été soutenues, elles n'ont plus cours aujourd'hui. Personne ne nie actuellement les rapports de l'ovulation et de la menstruation : « *Il est, en effet, bien établi que sans ovaire la menstruation ne peut exister.* » (SCHIKELE). On a, toutefois, rapporté quelques cas de femmes ovariectomisées, ayant encore leurs règles : PALMER FINDLEY en a cité un cas ; mais il est bien difficile d'étiqueter règles un écoulement sanguin plus ou moins abondant, survenant sans périodicité ; ou, si même règles il y avait, il est probable qu'elles s'expliquent soit par un ovaire surnuméraire, soit encore par une parcelle des ovaires extirpés perdue dans les replis du péritoine et ayant échappé à l'opérateur.

Pour SPENCER WELLS, cette pseudo-menstruation pourrait encore être due à la congestion utérine post-opératoire. Du reste, des greffes ovariennes faites chez des femmes castrées ont permis de faire réapparaître l'écoulement menstruel.

MORRIS (R. T. 1895) avait déjà déclenché les menstrues chez une jeune fille de vingt ans, non réglée, par une greffe dans le fond de l'utérus d'un ovaire d'une autre femme.

TRUFFIER et LETULLE (1924), après ovariectomie au cours d'une salpingite, transplantèrent un ovaire et son pédicule vasculaire dans l'utérus : une menstruation régulière se produisit, très abondante, et cette opération fut suivie d'une grossesse à terme avec enfant vivant.

SIPPER Paul (1924) obtint également une grossesse après transplantation ovarienne.

Ed. ALLEN et M. ELLIS ont vu que l'exposition des ovaires aux rayons ultra-violets détruisait les follicules et supprimait le rut.

BOUIN, ANCEL et VILLEMIN, par l'application des rayons X sur l'ovaire de la lapine, sont arrivés au même résultat. L'application de radium chez la femme, stérilise l'ovaire et supprime la menstruation.

Ces exemples suffisent pour rendre évidente l'action de l'ovaire sur la menstruation.

Mais, s'il est aisé de montrer les relations qui existent entre l'ovulation et la menstruation, il est beaucoup plus difficile d'en préciser le mécanisme.

POUCHET, en 1847, émit la théorie du réflexe utéro-ovarien : pour lui, le follicule de de Graff mûr comprimerait les terminaisons nerveuses du parenchyme ovarien, et, par un réflexe vaso-dilatateur, entraînerait la rupture du follicule et aussi une dilatation des vaisseaux utérins, ce qui déclencherait l'écoulement sanguin.

En 1868 RACIBORSKY pensait, au contraire, que la menstruation était la cause de l'ovulation spontanée.

L'évolution caractéristique de l'ovaire avec ses deux phases, folliculaire et lutéinique, l'apparition de l'écoulement sanguin au cours de ce cycle, ayant attiré l'attention, l'on se demanda si la menstruation était due au corps jaune ou au follicule, et aussi si leurs actions étaient ou non distinctes l'une de l'autre ?

Cette question fort complexe fut l'objet de nombreuses recherches. Dès le début, deux écoles ont soutenu deux théories différentes. FRAENKEL (1903), LINDENTHALL (1903), ANCEL et VILLEMIN (1907), établissaient un parallélisme entre l'apparition des règles et l'évolution du corps jaune : « *Le corps jaune tient sous sa dépendance toute la physiologie génitale de la femme et des femelles des mammifères.* » (VILLEMIN).

Pour HALBAN (1901), REGAUD et DUBREUIL (1909), au contraire, le corps jaune n'était ni la cause du rut, ni celle de la menstruation.

Dès 1911 SCHIKELE émettait, le premier, l'hypothèse de l'existence d'une substance active dans le liquide folliculaire ; par l'injection de différents extraits ovariens chez la chienne, il déterminait des phénomènes congestifs analogues au rut dans les organes génitaux : « *Les ovaires, disait-il, élaborent des substances qui agissent par voie sanguine. La source de ces substances serait d'abord le follicule mûr, ensuite le corps jaune : cette action se produit seulement quand l'ovaire a accumulé la quantité de substance nécessaire pour être efficace.* »

Les expériences d'ANCEL et BOUIN (1909) ont apporté à la théorie du corps jaune un plus précieux appui : « *Le corps jaune détermine les phénomènes d'hyperhémie, d'hypertrophie et les transformations structurales que l'on voit se produire normalement dans l'utérus pendant la première partie de la gestation.* »

Pour LACASSAGNE (1913) la dégénérescence du corps jaune conditionnerait la menstruation.

On admettait à cette époque que la sécrétion interne de l'ovaire était due uniquement au corps jaune : il en était le seul principe actif.

Cette conception persista jusqu'en 1923. HAMMOND continuait à croire que le follicule de de Graaf ne jouait aucun rôle dans le déterminisme de l'hémorragie œstrale.

WATRIN (1924), dans un travail important sur le corps jaune de la femme, a montré que l'hémorragie menstruelle survient au moment de sa régression. Il constate également que les modifications

préménstruelles de la muqueuse utérine apparaissent pendant la période d'activité du corps jaune. Dans une autre expérience, il a montré que l'exérèse des corps jaunes fait apparaître la menstruation en l'espace de quelques heures.

SEITZ, CORNER, WINTZ admettent, comme lui, que l'hémorragie menstruelle est conditionnée par la régression du corps jaune.

Cette théorie n'est pas admise par tous les auteurs. Pour SCHIKELE, par exemple, il n'est pas démontré que les modifications prégravidiques de la muqueuse utérine soient dues à la sécrétion du corps jaune ; elles coïncideraient pour lui avec l'évolution du follicule en voie de maturation et du jeune corps jaune.

NIESLEN, en 1921, avait injecté des quantités considérables de liquide folliculaire à des lapines sans obtenir de résultats.

SONNENBERG, OKINSCHITZ, WINTZ, FRANK, SEABORN et CHAMPY n'en avaient pas obtenu de meilleurs, mais comme nous le verrons ils ne pouvaient tirer de conclusions définitives de leurs expériences faites dans de mauvaises conditions, les femelles sur lesquelles ils opéraient n'étant pas castrées.

C'est alors que, presque simultanément, trois observateurs, COURRIER en France, ALLEN et DOISY en Amérique, démontrèrent que *l'un des principes actifs de l'ovaire était bien le liquide folliculaire.*

Ils opérèrent sur des animaux castrés ; en leur injectant ce liquide ils firent apparaître chez eux les caractères morphologiques du rut : « *Il existe dans le liquide folliculaire une substance qui a une action intense sur l'organisme femelle et qui agit*

en particulier d'une façon très caractéristique et très rapide sur les cellules épithéliales du vagin (en les incitant à se diviser. » (COURRIER).

D'autres auteurs reprirent ces expériences : ZONDEK à Vienne, BROUHA et SIMONNET en France ; ils ont reconnu que le liquide folliculaire avait bien un rôle actif dans la sécrétion interne de l'ovaire.

COURRIER proposa d'appeler « *folliculine* », la substance active du liquor folliculi : « *L'hormone qui déclenche la phase folliculaire est dans le liquor folliculi ; il renferme une substance active dénommée par nous : la folliculine. Injectée à des femelles castrées depuis de longs mois, ce produit provoque, en quelques heures, le déclenchement des manifestations caractéristiques de la phase folliculaire.* »

Telles sont les principales théories présentées jusqu'ici pour interpréter le mécanisme de la menstruation. Les auteurs ne sont pas tous d'accord sur cette question et leur indécision ne permet pas actuellement d'opter pour l'une ou l'autre théorie. Mais il est actuellement bien établi que l'ovaire sécrète, au cours de son cycle, deux hormones que les travaux de COURRIER ont nettement différenciées : l'hormone folliculaire et l'hormone lutéinique : « *Cette hormone folliculaire, actuellement isolée, s'est montrée incapable, aux doses employées, de suppléer le corps jaune dans son action sur la nidation de l'œuf. Elle paraît exercer une action bien différente de celle du corps jaune : ce dernier agit surtout sur la muqueuse et la folliculine sur la musculieuse.* »

On sait aujourd'hui que la présence d'un corps jaune empêche l'évolution du follicule et supprime l'ovulation. De plus, l'hormone lutéinique semble

avoir une action neutralisante sur l'hormone folliculaire : injectée à dose convenable elle permet de supprimer le cycle œstral chez le rat (BROUHA et SIMONNET) ; c'est l'action antiœstrale du corps jaune (COURRIER).

Au cours de recherches importantes faites sur des femmes laparotomisées, ALLEN a retrouvé dans les trompes utérines des œufs récemment pondus ; les résultats obtenus lui permettent de situer l'ovulation vers le huitième jour qui suit l'interruption des règles, soit le douzième jour après leur apparition.

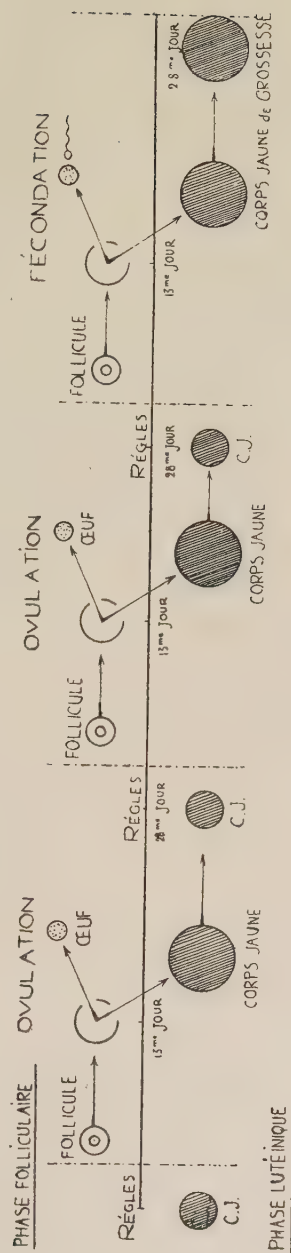
Nous pourrions donc schématiser ainsi le cycle ovarien :

Huit jours après la fin des règles se produit l'ovulation. Un corps jaune naît et, par sa sécrétion, agit sur la muqueuse utérine qu'il développe considérablement. Ce corps jaune de la menstruation n'a qu'une action temporaire et, lorsqu'il régressera, la muqueuse utérine, hyperplasiée, congestionnée, s'effondrera donnant ainsi naissance à l'écoulement menstruel.

Il existe deux sortes de menstruation : l'une, normale, apparaît après la régression du corps jaune ; l'autre se manifeste sans que l'ovulation ait eu lieu ; ALLEN, par exemple, chez une femme convenablement réglée, n'a pas retrouvé de corps jaune cicatriciel.

G.-W. CORNER, étudiant l'action des deux hormones ovariennes sur la muqueuse utérine, aboutit aux conclusions suivantes : chez la femelle castrée, les injections de folliculine peuvent déclencher une menstruation ; celle-ci est très légère, car cette hormone ne développe pas considérablement l'endomètre ; mais, par contre, les injections d'extraits

CYCLE MENSTRUEL DE LA FEMME ET FÉCONDATION



de corps jaune, par leur fonction hyperplasiant, donnent à la muqueuse utérine l'aspect de l'endomètre prémenstruel.

Quel est le rôle de la menstruation, quelle est sa signification ?

C'est là encore un point bien obscur que nos connaissances actuelles ne permettent pas d'élucider. La meilleure des conclusions est celle de SCHIKELE : « Le but des deux phases du cycle ovarien est de préparer et d'assurer la conception et la nidation de l'œuf. La menstruation, dans l'ensemble de ses modifications cytologiques, est la désagrégation de la muqueuse utérine, du moment qu'il n'y a pas eu conception et nidation. L'apparition de la menstruation serait alors, en même temps, le signe qu'une conception n'a pas eu lieu et qu'une nouvelle possibilité de conception va se présenter. »

VI — Les Hormones Ovariennes

L'exposé des faits qui précèdent montre que, chez la femme et la femelle des mammifères, l'ovaire déclenche par voie humorale des réactions diverses au niveau du tractus génital. Ces modifications apparaissent d'une façon rythmique à des époques bien déterminées et présentent avec le cycle ovarien des relations chronologiques constantes : les unes sont soumises à l'influence de l'hormone folliculaire et surviennent à la première phase du cycle ovarien ; les autres dépendent de l'hormone lutéinique et se manifestent au cours de la deuxième phase.

L'hormone folliculaire ou folliculine est actuellement isolée et a fait l'objet de nombreux travaux. L'hormone lutéinique est moins connue, elle n'en est pas moins importante. Jusqu'à ce jour certains auteurs pensaient qu'aucune différence ne devait être faite entre ces deux hormones ; E. ALLEN affirmait même que seule la substance contenue dans le follicule était active, le corps jaune n'agissait pour lui qu'en tant que producteur de folliculine.

L'on sait aujourd'hui que le corps jaune, tout comme le follicule, a une action bien définie. Des recherches récentes ont montré que sa sécrétion est nécessaire pendant la gestation et qu'elle déclenche les transformations prégravidiques de la muqueuse utérine.

L'Hormone Folliculaire

Nous avons vu que les recherches d'ALLEN et DOISY et celles de COURRIER ont permis de retirer du liquor folliculi une substance très active qui, injectée à des femelles castrées, fait apparaître chez elles les caractères du rut, ouverture du vagin, cellules kératinisées, etc... COURRIER a proposé de lui donner le nom de « *folliculine* ».

Une substance, ayant la même action, a pu être retirée de l'ovaire de l'oiseau (ALLEN, FELLNER), de celui du poisson (SERENI) et de certains végétaux (châtons femelles de saule) ; injectée à des rats femelles castrées, elle déclenche les mêmes réactions que la folliculine.

On peut facilement recueillir cette hormone en ponctionnant les follicules mûrs de truie, de vache, de jument. SIMONNET cite, dans sa thèse, de nombreuses méthodes qui lui ont permis d'extraire la folliculine du liquor folliculi ; il opère soit par épuisement direct du liquide folliculaire par divers alcools, soit par différents solvants organiques : éther de pétrole, éther ordinaire, benzène, alcool amylique, chloroforme.

ZONDEK et ASCHHEIM ont montré que les urines de femmes enceintes contiennent une substance qui présente les mêmes caractères physiologiques que la folliculine. Actuellement on retire cette hormone des urines de gestantes.

Par des injections de ces urines, FULCONIS a fait réapparaître les menstrues chez trois femmes

atteintes d'aménorrhée. Cet auteur attribue également ces résultats au rôle important de l'hormone folliculaire.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous pouvons dire que la folliculine est une substance soluble dans l'eau et dans les solvants des lipoïdes, surtout dans l'acétone. Elle ne contient ni phosphore, ni azote. C'est un composé ternaire (C.H.O.) ; il ne donne pas les réactions de la cholestérine. La folliculine est sensible aux agents oxydants, résiste à l'action de la chaleur, surtout en milieu acide ou neutre.

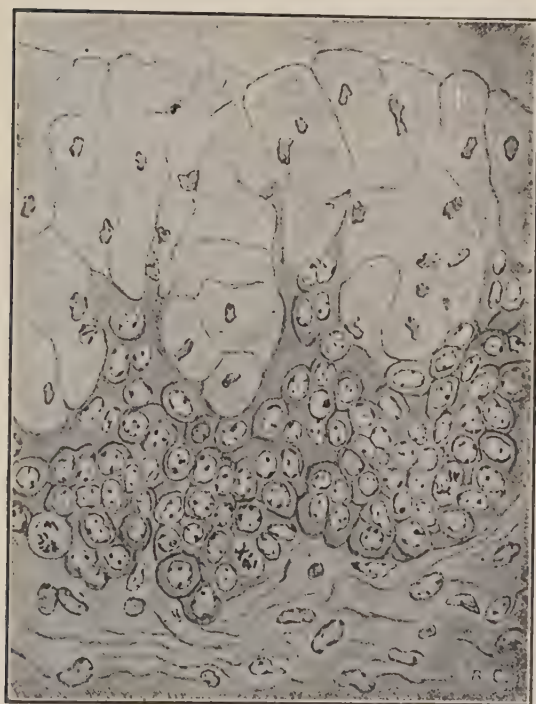
Récemment, BUTENANDT, d'après l'analyse de produits très purifiés, a proposé, pour la folliculine, la formule : $C^{18} H^{24} O^3$.

Ed. CRUZ COKE a étudié les acides gras supérieurs non saturés qui, par leurs caractères physiques et chimiques, paraissent présenter des analogies avec la folliculine. De tous les acides étudiés, l'acide *clupanadonique* de formule $CH^3 (CH^2)^{10} CH^{10} COOH$ semble lui avoir donné les meilleurs résultats. Il a obtenu avec lui des réactions d'œstrus ressemblant beaucoup à celles que produit la folliculine. Ceci indiquerait donc une parenté de la folliculine avec un acide gras supérieur non saturé. Des recherches récentes auraient permis à quelques auteurs d'isoler l'hormone folliculaire sous la forme d'un corps chimiquement défini et cristallisable, probablement un *stérol* (DOISY, BUTENANDT, WIELAND, LAQUEUR, MARRIAN et leurs collaborateurs).

Dans le commerce, en France, en Amérique, en Allemagne, en Hollande, on trouve de la folliculine présentée en solution aqueuse, huileuse et en pilules de 10 unités chacune. Les injections sous-cutanées



Épithélium vaginal de cobaye castré depuis 8 mois. Type prépubéral (*collection Courier*)



Épithélium vaginal. Cobaye castré depuis 8 mois et ayant reçu 2 cc. de liquide folliculaire de femme, 48 heures après l'injection. (*collection Courier*)

sont très efficaces, *mais les pilules ne nous ont donné aucun résultat*, même absorbées à forte dose (80 unités par jour pendant cinq jours).

Dans la méthode des injections, les expériences ont montré qu'il vaut mieux fractionner la dose de folliculine à injecter au lieu de l'administrer en une seule fois : Si l'on injecte, chez la souris, en une seule fois, 100 unités d'une préparation très purifiée de folliculine, l'effet est moindre que si l'on administre une seule unité, répartie en six injections, en l'espace de soixante heures. » (LIPSCHUTZ).

La folliculine est dosée en *unités-rats* et *unités-souris* : *l'unité-rat est la plus petite quantité qui, donnée en trois injections sous-cutanées dans l'intervalle de douze heures (une injection toutes les quatre heures) à un rat femelle adulte castré depuis un mois, pesant environ 140 grammes, provoque en quarante-huit heures les manifestations caractéristiques de la phase folliculaire.*

Pour l'*unité-souris* on opère de la même façon, mais sur des souris castrées de 20 grammes environ.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE LA FOLLICULINE

Nous étudierons successivement l'action de la folliculine sur le tractus génital, ses effets généraux et pharmacodynamiques.

I. — EFFETS SUR LE TRACTUS GÉNITAL

I. — *Femelles impubères.* — A) *Œstrus* : L'injection de la folliculine détermine, chez elles, l'apparition de l'œstrus, c'est-à-dire l'ouverture du vagin et la desquamation de la muqueuse vaginale avec

cellules kératinisées. Si l'on cesse les injections, le repos sexuel réapparaît jusqu'à la puberté.

B) *Cornes utérines* : L'examen macroscopique montre des organes génitaux augmentés de volume ; l'étude microscopique de l'utérus permet de constater une hypertrophie de la musculuse et une muqueuse en activité. L'on observe, d'autre part, que des doses qui ne provoquent pas l'ouverture vaginale suffisent cependant pour développer, d'une façon marquée, l'utérus et le vagin (SIMONNET).

II. — *Femelles adultes*. — A) *Femelles normales* : L'expérience faite par BROUHA et SIMONNET chez le rat a montré que les injections de folliculine ne suppriment pas chez lui la période de repos. On constate un allongement du cycle sexuel, mais la périodicité du cycle persiste.

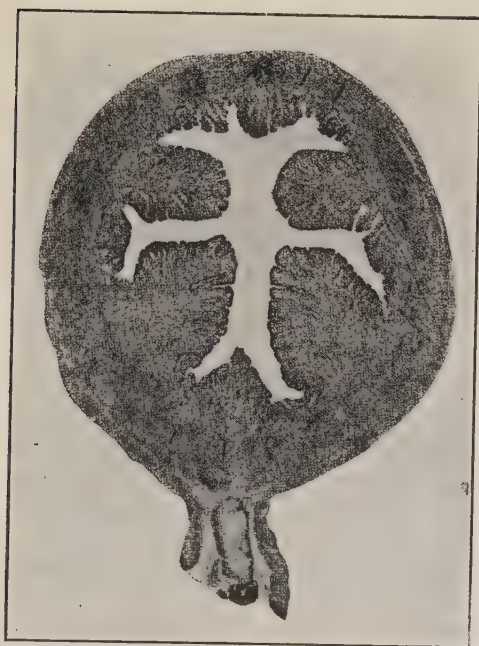
B) *Femelle en gestation* : Faites à la fin de la gestation, les injections n'ont pas d'effet. Après la mise bas, chez la femelle qui n'allait pas, elles déterminent la réapparition du rythme œstral. COURRIER, chez le cobaye, a démontré que l'injection de folliculine à la mère, dans les derniers jours de la gestation, provoque une réaction de l'épithélium vaginal des fœtus femelles ; l'hormone traverse donc le placenta. Au début de la gestation, les injections entraînent l'avortement par distension du muscle utérin et décollement placentaire (SIMONNET).

C) *Femelles en lactation* : L'injection fait apparaître un cycle œstral qui n'existe pas normalement pendant la durée de la lactation.

D) *Femelles castrées*. — 1° *Castration opératoire* : La folliculine fait réapparaître chez ces animaux un cycle œstral complet. Des injections répétées déterminent un rut permanent.



Corne utérine droite d'une lapine castrée
depuis 1 mois. (*collection Courrier*)



Corne utérine gauche de la même lapine castrée, après
7 jours de traitement à la folliculine. (*collection Courrier*)

2° *Ménopause* : Le cycle a pu être déclenché chez les rates en ménopause depuis trois à quatre mois.

BROUHA et SIMONNET ont remarqué que la folliculine avait une action sur les contractions du muscle utérin : « *C'est du liquide folliculaire que relèvent les variations cycliques de la contractilité, de la conductibilité et de l'excitabilité du muscle utérin.* » Ils ont démontré que, « *in vitro* », le liquide folliculaire confère à une préparation de muscle utérin prélevé sur une femelle au repos une amplitude de contraction égale à celle d'un utérus prélevé pendant la période œstrale. Le liquide folliculaire est également capable de donner à un utérus, amené au repos par le lavage, un rythme et une puissance de contraction analogues à ceux de l'œstrus.

Nous avons fait nous-mêmes l'expérience suivante : au cours d'une laparotomie chez deux chattes chloralosées, dont une pleine, nous avons extériorisé les cornes utérines et les avons entourées de compresses, afin de les isoler des autres viscères. Ces cornes étaient molles, blanchâtres et, examinées pendant quelques instants, ne présentaient aucune contraction. Nous leur avons injecté, en différents points, de la folliculine (40 unités-rat). Le tout a été recouvert d'une compresse imbibée de sérum physiologique à 38°. Au bout de vingt minutes, les cornes utérines se sont contracturées, recroquevillées sur elles-mêmes ; au début, les contractions ont été très faibles, puis ont augmenté d'intensité et sont devenues très nettes au bout de une heure et demie. En même temps il s'est produit une congestion très marquée, de sorte que les vaisseaux se détachaient nettement sur la paroi du muscle. Les contractions apparaissaient toutes les deux minutes environ, et, chez la femelle pleine, les œufs étaient soumis à une torsion suivant leur axe longitudinal.

Ce qu'il faut retenir de cette expérience c'est que la folliculine nous semble avoir fait naître des contractions utérines ayant les caractères des contractions du travail.

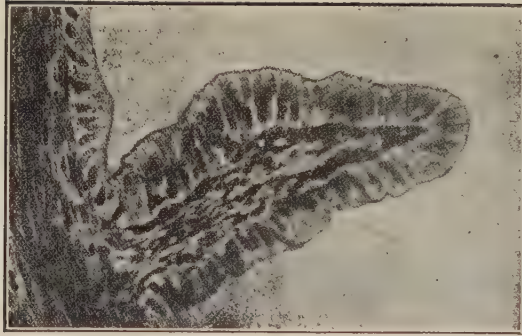
Joaquim FONTES a lui-même retrouvé, dans le sang de la femme en travail une substance qui provoquerait les contractions utérines et qui disparaît rapidement après l'accouchement. Or, nous savons que la folliculine se trouve en grande quantité dans le sang de la femelle en gestation ; peut-être cette hormone est-elle aussi la cause du déclenchement du travail ?

II. — EFFETS GÉNÉRAUX DE LA FOLLICULINE

I. — *Action pharmacodynamique* : La folliculine n'a aucune action sur la pression sanguine (BROUHA et SIMONNET).

SIMONNET n'a observé également aucun effet sur l'intestin isolé du lapin et du cobaye, sur les sécrétions pancréatique, lacrymale et salivaire ; elle est, de plus, dépourvue de toute toxicité : cent trente injections de 10 unités-rat chez une femme n'ont déclenché aucun accident (BROUHA).

Tout récemment, BENHAMOU et NOUCHY, ayant trouvé régulièrement une chute des plaquettes sanguines au cours de la menstruation, ont étudié l'action de la folliculine sur le chiffre de ces plaquettes. Ils ont injecté, en dehors de la période menstruelle, de la folliculine à doses élevées, mais n'ont observé aucune modification du chiffre des plaquettes. Chez une jeune fille aménorrhéique depuis plusieurs mois, ce chiffre aurait oscillé dans les limites normales malgré la dose importante de folliculine injectée.



Épithélium tubaire (trompe droite d'une lapine castrée depuis 1 mois), cellules basses, au repos glandulaire.
(collection Courier)



Épithélium tubaire (trompe gauche de la même lapine castrée), après 7 jours de traitement à la folliculine. Cellules élevées en activité sécrétoire. *(collection Courier)*

II. — *Action hormonale* : Nous verrons dans le chapitre suivant que la folliculine semble avoir une action sur la croissance de l'animal : elle retarderait l'apparition des points d'ossification secondaire (CHIAPPONI).

LÆVY et RICHTER ont constaté que la castration expérimentale entraîne une diminution du métabolisme de base. Par contre, LAQUEUR, HART, de JONGH, ont obtenu, chez des rats femelles castrés, l'accroissement du métabolisme par injection d'hormone ovarienne.

Pour certains auteurs la folliculine semble avoir une action sur la glycémie ; c'est ainsi que DICKENS, DODDS et WIGHT ont montré que les lapines et souris ayant reçu des injections d'extrait de liquide folliculaire résistent à l'insuline. KYLIN note une diminution de la glycémie chez les lapines et une hyperglycémie chez les mâles après injection d'hormone ovarienne. RATHERY, KOURILSKY et Mlle GIBERT obtiennent les mêmes résultats. LAFFONT, MALMEJAC et CHIAPPONI ont presque toujours observé une chute du taux glycémique chez les femmes traitées par la folliculine.

Dans un travail récent, R. RAYNAUD, opérant sur un cobaye femelle castré, préleva une parcelle de muqueuse vaginale qu'il enfouit aussitôt sous la peau de la région pectorale, puis injecta au cobaye de la folliculine. Quelques jours après cette opération, il retrouve au niveau du fragment transplanté un épithélium vaginal qui a réagi à son excitant fonctionnel par des modifications structurales entièrement superposables à celles que présente en même temps l'épithélium resté en place.

Nous avons dit que la folliculine se trouvait dans le follicule. On l'a encore retrouvée dans d'autres

parties de l'organisme femelle : dans le corps jaune, le placenta, le liquide amniotique, le liquide des kystes ovariens, dans le sang, l'urine, le lait, les fèces, la bile, les ovaires de poissons et d'oiseaux, de même chez certains végétaux. Toutefois, il est bien certain que les extraits de ces organes renferment une hormone dont le degré de concentration est très inférieur à celui des extraits du liquor folliculi.

D'après les recherches de FRANK et GOLDBERGER, au cours du cycle menstruel chez la femme, cette hormone sexuelle s'accumule dans le sang circulant jusqu'au déclenchement de la menstruation ; à ce moment elle passe dans le sang menstruel. Pour HIRSCH l'hormone apparaît vers le milieu du cycle menstruel dans le sang jusqu'au début de l'écoulement, mais elle ne disparaît pas complètement du sang à ce moment-là : elle ne fait que diminuer considérablement.

FRANK et HIRSCH pensent que le placenta jouerait un rôle important dans la production de l'hormone : le follicule, le corps jaune et le placenta forment à eux trois la *glande de la gestation* (FRANK).

L'hormone folliculaire n'a pas de spécificité zoologique. COURRIER a montré, le premier, que le liquide folliculaire de femme agissait nettement sur le cobaye ; de même les liquides de vache, de truie, de jument ont une action caractéristique chez le cobaye, le lapin, la souris, le rat, le hérisson, l'oposum, etc...

Tout récemment, R. KEHL a montré que la folliculine de mammifère a une action morphogène très nette sur l'oviducte de la tortue : elle provoque la

multiplication et la différenciation des cellules épithéliales de cet organe.

Pour WOLF les oviductes de grenouille réagissent aussi à l'injection d'extrait folliculaire des mammifères.

Cette absence de spécificité zoologique se retrouve d'ailleurs dans toutes les actions endocrines, elle permet l'emploi chez l'homme d'extraits glandulaires provenant des animaux.

Il nous reste à rechercher maintenant quelle est la partie de l'ovaire qui élabore la folliculine.

Pour ZONDEK la paroi folliculaire et surtout la thèque est active, la granulosa ne l'est pas.

Pour PAPANICOLAOU l'hormone est probablement sécrétée par les cellules thécales indifférenciées et les cellules de la granulosa.

Pour BOUIN : « L'ovule est une cellule qui demeure embryonnaire et reste à l'état indifférent. Il paraît difficile *a priori* d'admettre qu'elle fabrique une hormone spécifique. »

Il semble actuellement, et presque tous les auteurs sont de cet avis, que la sécrétion de la folliculine dépende des cellules thécales et des éléments interfolliculaires ; elle est déversée dans le sang ou emmagasinée dans le liquor folliculi.

De tous ces faits, il semble que nous puissions tirer les conclusions suivantes :

1° La folliculine peut être considérée comme l'un des principes actifs de la sécrétion interne de l'ovaire.

2° Chez la femelle impubère elle provoque l'apparition d'un cycle œstral caractéristique, de même que chez la femelle adulte castrée. Chez la femelle

adulte normale, elle prolonge la période œstrale sans supprimer les phases de repos.

3° Elle détermine des contractions utérines intenses *in vivo* et *in vitro*.

4° Elle semble avoir une action hypoglycémiante chez la femme, mais elle n'a aucun effet sur la pression sanguine, sur l'intestin, les sécrétions pancréatique, lacrymale et salivaire.

5° Enfin, elle se trouve en quantité considérable dans les humeurs de la femme enceinte : peut-être faut-il rechercher en elle la cause du déclenchement du travail !

L'Hormone Lutéinique

Le corps jaune est formé par des cellules volumineuses à cytoplasma spongieux, parcouru par un riche réseau de capillaires sanguins. Sa structure, avec ses cellules granuleuses, le rapproche des glandes à sécrétion interne. PRENANT le premier (1898) l'assimila à une glande à sécrétion interne. Ses cellules déversent dans les capillaires un produit encore indéterminé qui, pour les uns, serait la lutéine, substance soluble dans l'alcool et le chloroforme, pour d'autres, de la cholestérine (CHAUFARD, LAROCHE, GRIGAUT) et, pour un troisième groupe, un mélange de cholestérine et de lipoprotéides, peut-être phosphorées (MULON).

Les recherches les plus récentes sur la constitution chimique de l'hormone lutéinique ou *progestine* (HISAW-ALLEN) en font une substance thermostable, relativement stable vis-à-vis de l'oxydation modérée, détruite par la dessiccation à la température du laboratoire, difficilement altérée par les acides, mais détruite par les bases fortes. Elle ne dialyse que très lentement ou pas du tout à travers les sacs de collodion qui retiennent le rouge Congo et l'hémoglobine. Elle ne présente pas les réactions colorées de la cholestérine et se trouve associée dans le sérum sanguin aux pseudo-globulines.

HISAW a décelé cette hormone active chez les femelles gravides suivantes : lapine, truie, chatte, chienne, jument. Elle n'existerait ni chez la femme ni chez la vache. Elle existe aussi dans les tissus du

placenta maternel et fœtal du lapin, mais ne se trouve ni dans le placenta humain, ni dans celui de la vache.

C'est BORN qui eut le mérite de soulever le problème physiologique de la nidation de l'œuf dans l'utérus. FRAENKEL et COHN, ses élèves, écrivaient : « *L'insertion de l'œuf ne peut se faire qu'à l'aide du tissu ovarien. L'ovaire possède une fonction inconnue jusqu'ici qui est de préparer la nidation de l'œuf.* »

Les expériences de BOUIN et ANCEL (1909) ont apporté à la théorie du corps jaune le plus précieux appui. Ces auteurs ont expérimenté sur la lapine dont le follicule mûr ne se rompt et ne donne naissance à un corps jaune que s'il y a eu coït. Ils ont pu faire apparaître des corps jaunes en accouplant des femelles vierges en rut avec des mâles dont les canaux déférents avaient été ligaturés : la ponte ovarique s'effectua, des corps jaunes apparurent, mais il n'y eut pas de grossesse ; en même temps, au niveau des cornes utérines, la muqueuse se transforma, s'épaissit, les glandes s'allongèrent, tous les phénomènes de la phase lutéinique se manifestèrent : « *Le corps jaune détermine les phénomènes d'hyperhémie, d'hypertrophie, et les transformations structurales que l'on voit se produire normalement dans l'utérus pendant la première partie de la gestation.* » Ils ont également démontré qu'en détruisant au galvanocautère les corps jaunes en formation chez la lapine, la muqueuse utérine restait au repos ; il suffit de conserver une petite portion de corps jaune pour voir se manifester les transformations utérines .

Par des expériences analogues ils ont mis en évidence que c'est le corps jaune qui assure le déve-

loppement de la glande mammaire au cours de la gestation.

GIVKOVITCH a complété cette étude sur la truie et la brebis, GERLINGER chez la chienne, CORNER sur le singe. Ils aboutissent tous au même résultat ; qu'il s'agisse d'animaux à ovulation spontanée ou provoquée, c'est le corps jaune qui déclenche les modifications utérines nécessaires à la nidation de l'œuf : « *Ce n'est qu'après l'ovulation, pendant que l'ovaire renferme des corps jaunes, que la muqueuse utérine subit tous ces changements qui sont préparatoires à la nidation de l'œuf.* » (CORNER).

Léo LÖEB (1911) a démontré, à l'aide de recherches réalisées sur le cobaye, que le corps jaune détermine dans l'ovaire des modifications d'ordre cyclique, constituées par des processus de dégénérescence portant sur les follicules, et que l'extirpation de tous les corps jaunes exerce une influence activante sur la prochaine ovulation spontanée.

Pour KIUTSI (1911) le corps jaune fabriquerait une substance coagulante qui arrêterait l'écoulement de la menstruation.

Plus près de nous, PAPANICOLAOU (1926) a vu que des injections de lipoïdes lutéiniques à des cobayes à cycle œstrien connu ont provoqué des retards marqués dans l'ovulation et l'œstrus ; dès la cessation des injections de corps jaune l'ovulation reprend normale. Les ovaires présentent une absence de corps jaune et contiennent de nombreux follicules moyens dont la thèque interne est congestionnée. C'est cette congestion qui empêche la maturité complète du follicule et sa déhiscence.

MOULONGUET et GLEY (1927) ont déclenché, par des injections d'extrait de corps jaune à la

lapine, des hémorragies utérines, de la congestion du pavillon de la trompe, ainsi qu'une dilatation des capillaires de la muqueuse utérine.

G. COTTE et Mlle PALLOT (1928) ont expérimenté avec des extraits de corps jaunes jeunes et anciens : avec les récents ils ont obtenu une action excitatrice sur le rut des rates (le corps jaune, au début de sa formation, contient encore de la folliculine) ; l'ancien retarde l'œstrus et l'affaiblit, de même il ne provoque pas de réaction sur l'utérus des rates castrées.

BROUHA et SIMONNET (1929) ont repris ces expériences ; ils ont injecté à des rates entières et castrées des extraits aqueux de corps jaunes ; nous rapportons ici leur conclusion :

1° Les extraits hydrosolubles de corps jaune sont capables, à dose convenable, de supprimer le cycle œstral chez le rat.

2° Pour des doses massives, il y a disparition de l'œstrus et apparition d'un état comparable à la pseudo-gestation.

3° Ces extraits n'exercent aucune action anabolique sur le tractus génito-mammaire de l'animal castré, même si on a fait précéder leur action d'une injection de folliculine suffisante pour provoquer le rut.

4° Injectés en même temps que la folliculine, ils n'empêchent pas cette hormone de manifester son action chez l'animal castré.

HISAW a montré que si l'on injecte à un cobaye femelle vierge de l'extrait de corps jaune pendant la période de rut, les ligaments du bassin se relâchent. Le même fait se reproduit chez la femelle

châtrée si l'injection d'extrait de corps jaune a été précédée d'une injection d'extrait folliculaire, et chez le mâle s'il a d'abord été féminisé.

Nous ne terminerons pas cette étude sans dire quelques mots sur le corps jaune de la grossesse. Pour certains auteurs, la présence du corps jaune n'est pas indispensable jusqu'à la fin de la grossesse (FRAENKEL, NISKOUBINA, LÆB, etc...), pour d'autres elle est, au contraire, nécessaire jusqu'à la fin de l'accouchement (MARSHALL, HAMMOND, PARKES, etc...).

CORNER et ALLEN ont obtenu des extraits lutéiniques capables, par leur injection, de remplacer le corps jaune au début de la grossesse.

NELSON, PFIFFNER et HATERIUS ont prolongé la durée de la grossesse de 30 à 150 heures chez des rats par l'injection d'extraits de corps jaune de truie pleine. Les petits, nés dans ces conditions, présentaient une taille plus grande que la normale.

La question qui se pose est la suivante : le corps jaune est-il nécessaire jusqu'au moment de l'accouchement ? COURRIER et KEHL semblent avoir résolu le problème chez la lapine : ils ont sectionné l'oviducte d'un seul côté chez une lapine avant de la soumettre à l'accouplement, la corne intacte sera donc seule gravide ; ils pourront ainsi étudier l'évolution de l'endomètre dans la corne ne renfermant pas de fœtus ; « l'étude microscopique de la corne non gravide décèle que l'endomètre, après avoir subi son développement caractéristique pendant la première partie de la grossesse, présente ensuite un processus d'involution comme au cours de la pseudogestation ». Le corps jaune ne serait donc pas indispensable jusqu'à l'accouchement chez cet animal.

Il est donc permis de conclure que les recherches expérimentales faites sur l'action du corps jaune montrent qu'il doit être actuellement considéré comme une glande à sécrétion interne. Il agit par sa sécrétion :

1° Sur la muqueuse utérine qu'il transforme dans la période prégravidique et sur la glande mammaire qu'il développe au cours de la gestation ;

2° Sur le cycle œstral qu'il supprime ;

3° Sur le follicule lui-même qu'il semble léser ;

4° Enfin, son action au cours de la gestation ne se manifesterait que dans les premiers mois.

Conclusion Générale sur les Hormones Ovariennes : Unicisme ou Dualisme

L'hormone folliculaire et l'hormone lutéinique sont-elles différentes, doit-on les opposer l'une à l'autre ou les considérer comme une « hormone sexuelle » que l'on rencontre et dans le follicule et dans le corps jaune ?

Pour certains auteurs (ANCEL et BOUIN, PARKES, LÆB, PAPANICOLAOU), il existe deux hormones bien différentes l'une de l'autre ; pour d'autres (ALLEN, HAMMOND, ZONDECK, FRANK) une seule hormone conditionne tous les phénomènes consécutifs au cycle ovarien. FRANK propose d'appeler « *hormone de la glande de la gestation* » cette substance que l'on retrouve dans le follicule, le corps jaune et le placenta.

Nous connaissons maintenant les propriétés particulières de chacune de ces hormones. Nous les avons vues, au cours de notre exposé, apparaître à des époques déterminées du cycle ovarien et se manifester par une action bien différente sur des zones diverses du tractus génital.

COTTE et PALLOT ont vu que seuls les corps jaunes récents contenaient une substance semblable au liquide folliculaire ; il n'en est plus de même pour le corps jaune adulte.

Les nombreuses expériences faites par COURRIER sur ce sujet lui ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

« La folliculine, actuellement isolée, s'est montrée incapable, aux doses employées, de suppléer le corps jaune dans son action sur la nidation de l'œuf.

« Elle paraît exercer, sur l'utérus, une action bien différente de celle du corps jaune ; ce dernier agit surtout sur la muqueuse et la folliculine sur la musculieuse.

« Tout en agissant cependant un peu sur la muqueuse, la folliculine ne peut maintenir le travail effectué sur l'endomètre par le corps jaune durant les cinq premiers jours de son fonctionnement.

« *Ces faits sont en faveur d'un dualisme de l'ovaire.* De nouveaux arguments sont fournis par d'autres faits, tels que l'avortement folliculinique (qui n'est pas dû à une inhibition lutéinique) et la fonction antiœstrale du corps jaune. »

CHAPITRE II

**Recherches Personnelles sur
la Fonction Ovarienne
et le Liquide Folliculaire**

Stérilisation Temporaire à l'Aide de l'Hormone Antéhypophysaire

Nous avons pris six souris adultes et avons étudié au préalable leur rythme vaginal. Du 15 juin 1929 au 3 juillet inclus nous leur avons injecté à chacune 23 cc. d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse (*Pro-lan Bayer*). Nous avons fait chaque jour des frottis vaginaux.

Avant les injections, les cellules kératinisées apparaissaient régulièrement tous les cinq à six jours, marquant l'époque du rut.

Du 15 juin au 15 juillet les cellules kératinisées n'apparaissent qu'en très petite quantité et sont rapidement remplacées par les leucocytes signant simplement une ébauche de rut.

Nous avons fait deux lots de ces six souris, trois ont été données au mâle dès le 15 juin, les autres ont été sacrifiées le 14 juillet ; microscopiquement nous n'avons noté aucune réaction : utérus filiforme. Des coupes faites au niveau des ovaires ont montré de *nombreux corps jaunes* parfois hémorragiques, de très rares follicules, peu ou pas de follicules mûrs.

Vers le 15 juillet le nombre des cellules kératinisées augmente. Le rythme vaginal semble reprendre ses caractères antérieurs, et bientôt l'œstrus apparaît nettement, se caractérisant tous les cinq à six jours par une abondante desquamation de l'épithélium vaginal.

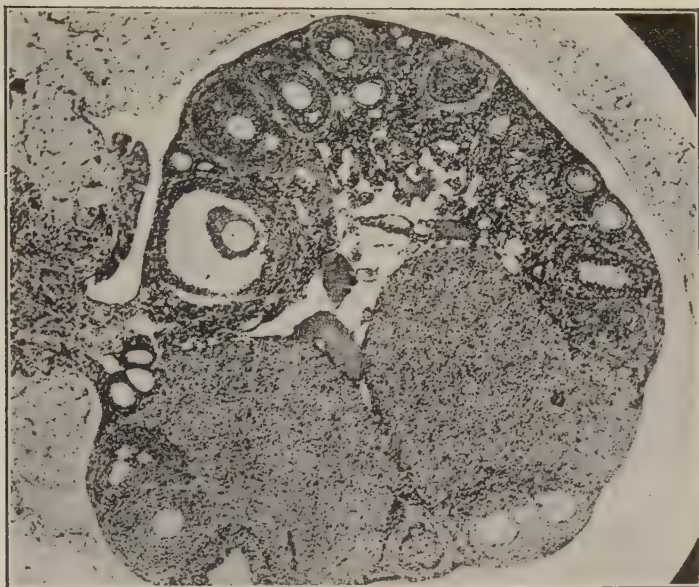
Le 1^{er} août nous sacrifions une souris du lot donné au mâle : pas de grossesse. A l'examen microscopique des ovaires : follicules en plus grand nombre, présence de follicules mûrs, corps jaune en moins grande quantité.

Le 17 août une des deux souris restantes met bas. La troisième est sacrifiée : les ovaires sont chargés de follicules. A remarquer que le début de cette grossesse coïncide avec la réapparition des cellules kératinisées et des follicules.

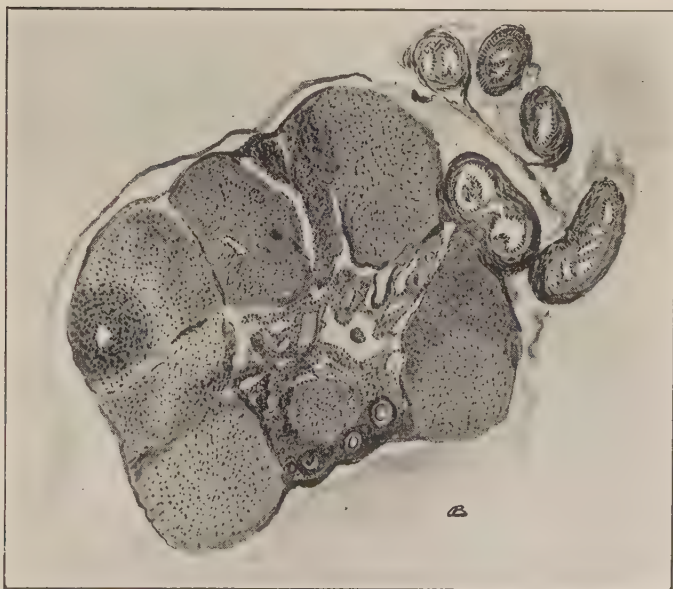
En résumé, les injections d'anthypophyse ont stérilisé temporairement des souris adultes ; nous avons observé en même temps la disparition des cellules kératinisées, c'est-à-dire la suppression de l'œstrus et l'apparition de nombreux corps jaunes.

La stérilisation obtenue a été temporaire et de très courte durée. Malgré la dose élevée d'extrait injecté, nous avons observé sur trois souris une fécondation dans les six semaines qui suivirent la dernière injection.

De même, les cellules kératinisées ont fait leur réapparition de douze à quinze jours après cette dernière injection.



Ovaire de souris. A la partie supérieure, follicules à différents stades. A la partie inférieure, deux corps jaunes. Au centre, gros vaisseaux sanguins. (*collection Courier*)



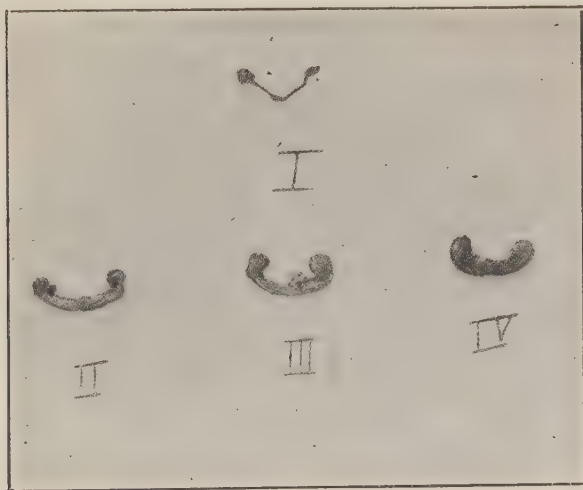
Ovaire de souris ayant reçu des injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. On trouve de nombreux corps jaunes.

Action de l'Urine de Gestante sur le Tractus Génital de la Souris Femelle Adulte

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que l'implantation du lobe antérieur de l'hypophyse prélevé sur un animal quelconque et faite à une souris impubère, déclenchait en quelques jours une puberté précoce.

L'hormone antéhypophysaire paraît être éliminée en très grande quantité par les urines de la femme enceinte dans les premières semaines de la grossesse.

ZONDEK et ASCHHEIM, puis BROUHA et SIMONNET ont démontré que l'injection d'urine de gestante faite à des souris impubères mâles ou femelles provoquait également l'éclosion de la puberté. Il nous est actuellement possible d'utiliser ce phénomène pour établir un diagnostic précoce de la grossesse.

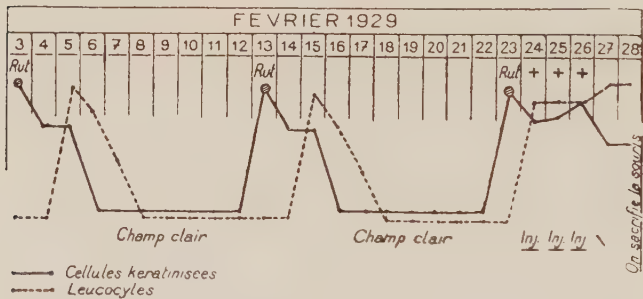


En I : utérus de souris impubère.

En II III et IV : utérus de souris impubères ayant reçu des injections d'urine de femme enceinte.

Nous avons nous-mêmes recherché l'action de ces urines sur le tractus génital de la femelle adulte. Nous rapportons ici les résultats obtenus :

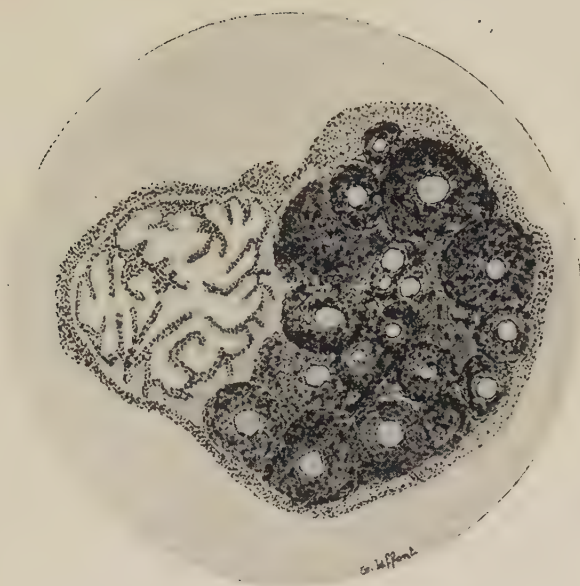
Nous choisissons une vingtaine de souris adultes dont nous avons étudié auparavant, pendant une quinzaine de jours, les cycles œstriens. Le cycle moyen de la souris blanche est le suivant : tous les six à sept jours environ (dix jours chez deux de nos souris) le frottis vaginal est épais et blanchâtre et présente de nombreuses cellules kératinisées. Celles-ci se montrent à des périodes fixes, persistent un à deux jours, puis une quantité énorme de leucocytes les remplacent marquant la fin du rut. Ces leucocytes disparaissent à leur tour, les frottis deviennent limpides et le champ microscopique s'éclaircit.



On voit ici le cycle œstral normal de la souris blanche adulte modifié par 3 injections d'urine de femme enceinte. Prolongation de l'œstrus (frottis vaginaux).

Nos souris sont séparées en trois lots :

- 1° Un lot de souris témoins non injectées ;
- 2° Un lot de huit souris auxquelles nous injectons des urines de femmes enceintes ;
- 3° Un lot de quatre qui reçoit des urines de femmes non gravides (affections gynécologiques diverses).



Ovaire de souris impubère. Jeunes follicules de de Graaf.



Ovaire de souris impubère après injection d'urine de femme enceinte. On voit des corps jaunes bien constitués et un follicule mûr.

Nous faisons une injection quotidienne de 2 cc. ou 3 cc. d'urines pendant trois ou quatre jours : la première au cours du rut, ou encore à sa terminaison, c'est-à-dire à l'apparition des leucocytes.

Les urines de femme enceinte font réapparaître les cellules kératinisées chez certaines de nos souris ; ces cellules persistent assez longtemps (quatre jours environ). Cependant, vers le quatrième jour après le rut, c'est-à-dire la première injection, les cellules kératinisées disparaissent malgré les injections et font place aux leucocytes.

L'examen histologique des ovaires nous montre *de nombreux corps jaunes*.

Nous pensons que les injections répétées d'urine déterminent une phase lutéinique qui succède à une phase folliculaire prolongée, de même que les doses accumulées d'extrait hypophysaire antérieur provoquent l'atrésie lutéinique des follicules mûrs.



I

II

II

Trois modifications typiques de l'utérus de la souris blanchant pendant son cycle œstral

Nous sacrifions les souris le quatrième ou le cinquième jour après le début des injections et nous faisons les comparaisons suivantes que nous précisons sur la photographie :

PREMIER LOT (*souris témoins*) :

photo I : Utérus d'une souris non injectée en période de rut.

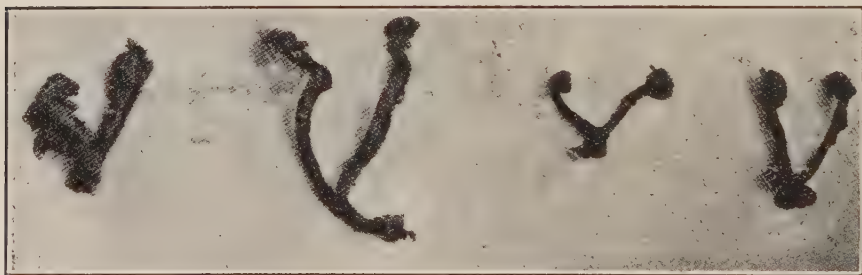
photo II : Utérus d'une souris non injectée le lendemain du rut.

photo III : Utérus d'une souris non injectée quatre jours après le rut.

DEUXIÈME LOT. — Les souris ayant reçu des injections d'urines de femme enceinte ont, le quatrième et le cinquième jours, un utérus très augmenté de volume (photos IV et V). L'examen microscopique de ces utérus montre une musculature épaissie et une muqueuse hypertrophiée, riche en glandes.

TROISIÈME LOT. — Les souris ayant reçu des injections d'urines de femmes non gravides présentent, le quatrième ou le cinquième jour, un utérus sensiblement égal à celui des souris non injectées (photos VI et VII).

Résumons ici nos résultats : nous appelons positif le résultat confirmant l'existence d'une grossesse, négatif le cas contraire.



IV

V

VI

VII

Les utérus IV et V appartiennent à des souris injectées avec de l'urine de femme enceinte (4^e et 5^e jour)

Les utérus VI et VII appartiennent à des souris injectées avec de l'urine de femme normale (4^e et 5^e jour).

Ils sont analogues aux utères des souris non injectées.

A. — Sur huit souris injectées avec des urines de femmes enceintes (grossesse extra-utérine jeune,

grossesse de deux à trois mois) nous avons eu six résultats positifs, un douteux et un négatif.

Chez six souris : prolongation du rut (frottis : cellules kératinisées pendant quatre jours) : six utérus hypertrophiés.

Chez deux souris pas de prolongation du rut (frottis : cellules kératinisées pendant deux jours) :

1° un utérus hypertrophié.

2° un utérus filiforme.

B. — Sur quatre souris injectées avec des urines de femmes non gravides, nous avons eu trois résultats négatifs et un résultat douteux.

Chez trois souris : pas de prolongation du rut (frottis : cellules kératinisées pendant deux jours), trois utérus filiformes.

Chez une souris : légère prolongation du rut (frottis : cellules kératinisées en nombre diminué pendant trois jours), l'utérus est légèrement hypertrophié.

Deux utérus pris au hasard parmi les souris ayant réagi aux injections d'urines de femmes enceintes pèsent 482 milligrammes et 482 milligrammes 5. Un utérus d'une souris non injectée en période de rut pèse 399 milligrammes.

Il s'agit donc d'une hypertrophie totale de 25 % environ.

En résumé, en injectant à des souris adultes des urines de femmes enceintes, nous provoquons assez régulièrement (six fois sur huit) la prolongation du rut pendant quatre jours environ.

A cette prolongation succède nettement une phase lutéinique confirmée par l'examen des ovaires.

Les urines de femmes non gravides, injectées dans les mêmes conditions, ne provoquent habituellement ni prolongation du rut, ni hypertrophie de l'utérus (un seul cas douteux sur quatre).

Etude des Réactions Ovariennes chez l'Animal après Injections de Spermatozoïdes

Dans ces dernières années, les méthodes expérimentales destinées à déterminer la stérilité artificielle et temporaire de l'organisme féminin par les moyens biologiques préoccupent nombre de chercheurs.

En Russie soviétique, particulièrement, les difficultés d'ordre économique du pays ont incité les savants à approfondir le problème de la prévention conceptionnelle et, dès 1924, KOSTROMIN et KARTASHEV pratiquent sur l'animal des injections sous-cutanées de spermatozoïdes dans le but de le rendre stérile.

De nombreux auteurs étrangers, tels que TUSCHNOV, DITTLER, NAIDITCH, TADEUS ZWOLINSKI, CALDERINI et SEGRE, Mac CARTNEY, FARNUM, HEKTØEN, WALDSTEIN, VOGT, VAN DICK, GUYER, BONNAR et KAMNIKER, OS-LUND, JARCHO, HABERLANDT, GREIL, ont également illustré la question par leurs observations cliniques et leurs expérimentations. Plus récemment, BROUHA et COURRIER ont étudié l'action stérilisante de la folliculine et de l'insuline.

Au cours de l'année 1929, FULCONIS s'est efforcé, sous la direction de M. le Professeur LAFONT et en collaboration avec JAHIER, de répéter quelques-unes de ces recherches et d'en contrôler les résultats.

Attachés plus particulièrement à l'étude de la stérilisation par les injections de sperme, les greffes sous-péritonéales de placentas, les injections d'extraits ovariens, placentaires et fœtaux, il leur a été possible d'obtenir sur l'animal une période de stérilité de plus ou moins grande durée, avec interruption de la ponte ovulaire.

A cette époque, leurs investigations ne leur avaient pas permis de conclure à une action nette des injections de la liqueur séminale sur l'ovaire.

Depuis cette date, multipliant nos expériences et nous limitant uniquement à l'étude de la stérilisation de l'organisme femelle, par les injections parentérales de spermatozoïdes, nous avons, avec FULCONIS, recherché les réactions histologiques de la glande sexuelle de l'animal susceptibles d'en résulter.

Nous avons choisi pour animaux d'expériences des rates adultes âgées d'un an.

Nous avons fait subir à un premier lot de ces rongeurs une série d'injections d'une émulsion en eau physiologique de spermatozoïdes vivants recueillis dans des testicules de rats ; à un second groupe, des injections sous-cutanées d'une suspension semblable de germes prélevés dans des glandes mâles de mouton ; et, à une troisième série d'animaux, nous avons injecté une solution d'albumine afin de nous renseigner sur la part que les protéines introduites dans l'organisme étaient susceptibles de prendre dans les modifications éventuelles de l'ovaire. Nous avons, enfin, réservé quelques femelles neuves destinées à nous servir de témoins.

Nos injections se sont répétées tous les deux jours pendant quinze jours. Nous avons prélevé sur chaque animal, sans le sacrifier, un ovaire une semaine après la dernière injection et le second organe quinze jours après la première opération.



Ovaire de rate adulte normale.



Ovaire de rate adulte ayant reçu des injections d'une émulsion en eau physiologique de spermatozoïdes vivants de rat. On trouve de nombreux corps jaunes, peu ou pas de follicules.

Les nombreuses coupes histologiques que nous avons examinées nous ont permis de mettre en évidence quelques modifications dans la structure de l'ovaire, dont les plus importantes résident le plus souvent dans *une hypertrophie de la glande et l'existence de volumineux et nombreux corps jaunes*, occupant presque entièrement l'aire de l'organe et étouffant à son centre quelques rares follicules très jeunes.

Il semble que cet aspect diffère peu, que l'on examine les coupes d'ovaires de femelles injectées avec des spermatozoïdes de rats ou celles de rates inoculées avec des spermatozoïdes hétérogènes. Cependant la réaction nous apparaît mieux marquée chez les premières.

Les ovaires recueillis chez les mêmes animaux, dans un second temps opératoire, présentent au contraire une diminution de nombre et de volume des corps lutéiniques et montrent de nombreux follicules de de Graaf jeunes et parvenus à maturité, ainsi que des ovocytes.

Dans les ovaires des femelles injectées avec la solution albumineuse, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence la moindre modification structurale, quelle qu'ait été la date des prélèvements opérés, et la constitution histologique de la glande nous est apparue semblable à celle des organes recueillis sur les animaux témoins.

Il n'est donc pas douteux que l'introduction de spermatozoïdes dans l'économie, par voie sous-cutanée, entraîne chez l'animal un ensemble de réactions dont une des plus apparentes se manifeste par une inhibition momentanée de la fonction sécrétoire externe de l'ovaire, suivie d'une hyperactivité de cette glande.

Cette réaction transitoire de l'ovaire nous semble spécifiquement liée, chez l'animal, à l'injection des spermatozoïdes, quelle que soit leur origine.

L'aspect de la glande, traduisant l'arrêt temporaire de son activité, rappelle celui que présente cet organe après introduction dans l'organisme femelle de substance anté-hypophysaire. On sait, en effet, par les travaux de BROUHA et ceux entrepris à la clinique obstétricale et gynécologique d'Alger (CHIAPPONI), que l'injection de lobe antérieur d'hypophyse chez la femelle adulte est suivie d'une lutéinisation rapide et intense, avec arrêt du cycle œstral et de la ponte ovulaire. Par contre, la greffe de tissu anté-hypophysaire stimule la fonction ovarienne et entraîne une superovulation caractérisée par la maturation d'un grand nombre de follicules.

Existe-t-il deux hormones anté-hypophysaires, comme le croient EVANS et SIMPSON, l'une d'hyperactivité sexuelle, l'autre d'arrêt provoquant des phénomènes de lutéinisation ?

Est-ce cette hormone complexe ou une hormone analogue, dont l'injection du liquide protéino-séminale détermine l'apparition chez nos animaux d'expérience ? C'est ce que nos recherches en cours tendent à établir.

La Folliculine dans les Urines au Cours de la Puerpéralité

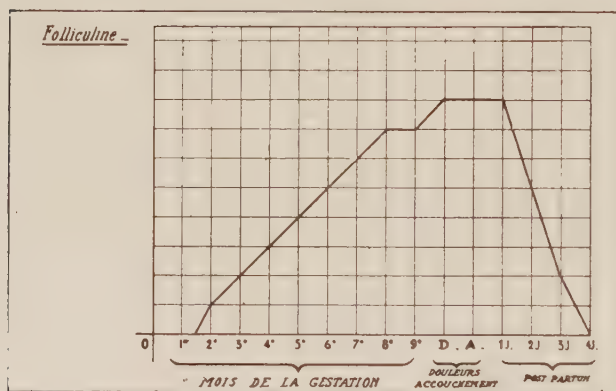
ZONDEK et ASCHHEIM ont, les premiers, dosé la folliculine dans les urines de la femme enceinte ; SIEBKE la rechercha dans le sang. Ces auteurs concluent que le taux de cette hormone dans les urines et le sang de gestante augmente du début au terme de la grossesse pour retomber quelques jours après l'accouchement à zéro.

De nombreuses recherches faites à la maternité d'Alger nous ont permis de confirmer ces résultats, mais nous avons trouvé une légère variation dans le taux de la folliculine au neuvième mois de la conception qui nous semble avoir son importance.

Nous nous sommes servis d'urines de vingt-quatre heures bouillies et filtrées. Nous avons opéré sur des rates castrées depuis plusieurs mois. Les doses d'urines injectées à chaque rate étaient de 9 cc. à raison de 3 cc. par jour ; des frottis vaginaux ont été faits chaque jour jusqu'au lendemain de la dernière injection.

Chez deux femmes nous avons pu étudier d'une façon rigoureuse les variations du taux de cette hormone au cours du neuvième mois, pendant et après l'accouchement (*il est bien entendu que les mêmes rats nous ont servi pour la même femme*).

Nous avons pu constater que la quantité de folliculine éliminée par les urines est très élevée au cours du travail, dès la manifestation des premières douleurs et supérieure à celle trouvée au neuvième mois. Les frottis vaginaux sont très épais, les cellules kératinisées apparaissent dès le lendemain de la deuxième injection, c'est-à-dire avec 6 cc. d'urine. Le rut persiste plus de trois jours. Au contraire, les frottis du neuvième mois sont plus clairs, les cellules kératinisées moins abondantes et plus tardives dans leur apparition ; de plus, le rut ne dure que vingt-quatre à quarante-huit heures.



Courbe de la folliculine dans les urines de la femme au cours de la gestation.

Nous concluons que l'hormone folliculaire apparaît dans les urines vers la fin du premier mois de la gestation et augmente jusqu'au huitième mois ; du huitième au neuvième mois son taux ne varie pas ; il s'élève brusquement au moment des douleurs et d'une façon intense. Il baisse le lendemain de l'accouchement pour disparaître presque complètement le quatrième jour après les couches.

La folliculine nous semble ou bien sécrétée en moins grande quantité à cet âge de la grossesse ou bien retenue quelque part dans l'organisme. Or, nous savons que certains auteurs l'ont retrouvée abondamment dans la bile et les matières fécales. Il serait intéressant de la doser dans la bile aux différents âges de la gestation et voir si elle n'y subit pas de modification d'ordre quantitatif en sens inverse de la folliculine contenue dans les urines. C'est le but de nos recherches actuelles.

Action de la Folliculine sur l'Ovaire

E.-B. DEL CASTILLO et C.-J. CALATRONI constatent que, chez les rats femelles, pubères et non castrés, les injections de folliculine produisent le repos ou l'arrêt de l'activité folliculaire et semblent diminuer la sécrétion de folliculine.

Dans une expérience pratiquée sur le cobaye femelle, COURRIER a vu que les injections, à hautes doses, de folliculine *ne semblent pas avoir d'action sur le follicule* ; il se présente comme dans les conditions normales. Cependant, cet auteur a parfois rencontré quelques images de chromatolyse dans la granulosa de ces follicules. Il pense que la folliculine aurait lésé les cellules granuleuses, partant les cellules lutéiniques qui en dérivent. Nous avons repris cette expérience : du 21 décembre 1929 au 30 février 1930 des rates ont reçu quotidiennement 5 unités de folliculine chacun.

Dans une deuxième expérience, nous avons injecté à une lapine castrée depuis un mois environ 180 unités de folliculine à raison de 10 unités par jour. Au dix-huitième jour du traitement nous avons prélevé du sang à cet animal par ponction cardiaque.

Ce sang citraté a été injecté à des rates entières dont nous avons étudié, au préalable, le rythme vaginal. Ces rates ont reçu 12 cc. de sang à raison de 1 cc. par jour.

Nous n'avons observé chez les rates injectées aucune modification du cycle œstrien : les frottis vaginaux ont toujours présenté les mêmes carac-

tères qu'au début des expériences. Les animaux ont été sacrifiés au stade du pro-œstrus.

A l'examen histologique des ovaires, nous avons trouvé de nombreux follicules à toutes les phases de leur évolution, ainsi que quelques corps jaunes en régression ; la muqueuse utérine présentait tous les caractères de la période du rut.

En résumé, la folliculine ne nous semble pas avoir d'action inhibitrice sur la sécrétion folliculaire. Les follicules se sont montrés normaux à leurs différents stades ; nous avons même retrouvé des œufs tout récemment pondus : « Si l'hormone folliculaire n'est pas capable de provoquer directement une ovulation, elle paraît pouvoir déterminer une excitation ovarienne, provoquer la mise en jeu des processus de maturation folliculaire et fournir à un ovaire déficient le stimulus nécessaire pour qu'il redevienne capable d'une ponte ovulaire. » (BROUHA et SIMONNET).

Folliculine et Glandes à Sécrétion Interne

I. — ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LES THYROIDES, SURRENALES, RATE, FOIE

Nous savons que les glandes à sécrétion interne sont liées entre elles par des relations fonctionnelles telles que chacune d'elles possède, vis-à-vis des autres, soit une action stimulante, soit une action frénatrice. Il en résulte que l'insuffisance ou le fonctionnement exagéré de l'une d'elles entraîne des troubles fonctionnels des autres.

L'aménorrhée existe dans le goître exophtalmique (C. PARRHON et M. GOLDSTEIN) ; elle est améliorée par l'opothérapie ovarienne. Au cours de la ménopause on observe l'hypertrophie du corps thyroïde. Avec la menstruation apparaît souvent, chez certaines femmes, un gonflement de la région thyroïdienne ; enfin, tout instinct sexuel disparaît chez la femelle thyroïdectomisée (HOLMEISTER).

D'autres auteurs ont trouvé à chaque cycle ovarien des modifications au niveau des surrénales. On a cité des cas de lésions destructives aiguës des surrénales avec lésions d'hypoovarie au cours de la castration.

La splenectomie chez des souris impubères aurait activé la formation de l'hormone ovarienne par l'apparition précoce du cycle ovarien : la rate exercerait donc une action frénatrice vis-à-vis de l'hor-

mone ovarienne (Alex. RADOSSAVLYEVITCH et Alex. KOSTITCH). L'hypogénitalisme retrouvé dans les hypersplénies disparaît lorsque de telles rates sont extirpées. Enfin, pour F. SPIRITO, les injections de liquide folliculaire ont entraîné une augmentation du poids de la rate et une hypertrophie des corpuscules de Malpighi.

Nous avons recherché les modifications susceptibles d'apparaître au niveau des principales glandes à sécrétion interne, chez des animaux castrés et non castrés, au cours du traitement par la folliculine. Nous nous sommes servis dans nos expériences de rats mâles et femelles entiers et castrés depuis cinq mois environ. Nous leur avons injecté à chacun 180 unités de folliculine à raison de 5 unités par jour. Nous n'avons observé aucune modification histologique des thyroïde, rate, foie, rein, surrénales ; la thyroïde conserve des vésicules parfaitement constituées, de dimension variable, avant et après les injections, aussi bien chez le rat mâle que chez le rat femelle. Les surrénales n'ont pas été modifiées : les zones fasciculées et réticulées nous ont paru nettement différenciées.

En ce qui concerne la rate, nous n'avons pas observé de modifications des glomérules de Malpighi ; ils ne paraissent ni raréfiés, ni augmentés de volume et de nombre.

Nous avons cependant observé une *congestion de ces différents organes*, surtout marquée au niveau du foie, du rein et de la rate. Nous savons que la folliculine provoque un afflux intense de sang aux organes génitaux : cette hyperhémie active se retrouve également au niveau des organes parenchymateux.

En résumé, dans nos recherches sur l'action de l'hormone ovarienne sur la structure histologique des glandes à sécrétion interne, nous n'avons observé aucune modification. Nous avons seulement mis en évidence une hyperhémie retrouvée assez régulièrement chez tous nos animaux en expérience. L'hyper ou l'hypofonctionnement ovarien qui entraîne l'insuffisance ou la suractivité des autres glandes, semble avoir une action directe sur l'élaboration de leur produit sans que leur structure histologique paraisse modifiée.

II. — ACTION DE LA FOLLICULINE

SUR LE LOBE ANTERIEUR DE L'HYPOPHYSE

La structure histologique du lobe antérieur de l'hypophyse a été depuis longtemps fixée dans ses grandes lignes. Il est constitué par des cordons cellulaires séparés par des sinusoides vasculaires ; ces cordons renferment des cellules d'aspect différent, caractérisées surtout par leur affinité pour les colorants. On les divise en deux espèces : les unes, *cellules chromophobes*, à protoplasma clair sans granulation et à gros noyau, se colorent très difficilement ; les autres, *cellules chromophiles*, renferment des granulations et prennent rapidement le colorant ; celles qui prennent les couleurs acides sont les *éosinophiles* ; les *cellules basophiles*, encore appelées *cyanophiles*, fixent les colorants basiques. Entre ces cellules la substance colloïde se dépose sous forme de grains, de boules et même de masses plus importantes. Ces cellules ne forment pas des éléments particuliers : seules sont différentes les granulations qu'elles renferment et qui les caractérisent. Ces granulations seraient des produits de sécrétion et leur réaction correspondrait au cycle fonctionnel de la cellule glandulaire ; le stade initial serait représenté par la cellule principale, à cytoplasma extrêmement tenu, pauvre en mitochondries,

et basophile. Cet élément se transforme ensuite en une cellule éosinophile à laquelle succède la cellule cyanophile ; les dégénérescences massives de cordons entiers correspondraient à l'hyperactivité sécrétoire (COLLIN).

Nous en sommes encore réduits à l'hypothèse en ce qui concerne l'évolution cellulaire et les différentes étapes de la sécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse ; aussi présentons-nous les résultats de nos expériences sans les interpréter et sans en tirer de conclusion définitive.

Nous nous sommes servis dans nos expériences de rats mâles et femelles castrés depuis cinq mois environ. Nous les avons divisés en quatre groupes :

a) *Un premier groupe* composé de rats témoins mâles et femelles entiers non injectés.

b) *Un deuxième groupe* composé de témoins mâles et femelles castrés non injectés.

c) *Un troisième groupe* composé de mâles et femelles castrés et injectés.

d) *Un quatrième groupe* composé de femelles entières et injectées.

Chaque rat a reçu 180 unités de folliculine à raison de 5 unités par jour.

Le lobe antérieur de l'hypophyse des rats témoins entiers et non injectés présente une abondance extrême d'éléments principaux et peu ou pas de cellules claires. La castration a entraîné des modifications importantes au niveau des cordons cellulaires ; nous avons trouvé, aussi bien chez le mâle que chez la femelle, de nombreux éléments à protoplasma abondant, finement granuleux, clair et acidophile, un nombre considérable de cellules chromophobes et des éléments paraissant en dégénérescence.

Ce qui nous a frappé chez les rats mâles et femelles castrés et injectés, c'est l'abondance et le tassement des éléments du lobe antérieur, les très rares éléments clairs, les vastes plages de cellules sombres sans limites précises à noyau rond et ovoïde, avec un nucléole ; enfin, la présence de quelques petits éléments acidophiles ayant les caractères des cellules principales au début du fonctionnement. Les éléments acidophiles nous ont paru homogènes, peu volumineux, à noyaux hyperchromatiques et quelque peu condensés.

Les injections de folliculine n'ont pas influencé la structure histologique du lobe antérieur de la femelle non castrée ; nous avons retrouvé en grande majorité des cellules principales, de vastes plages cellulaires creusées de fines lacunes sanguines, ordonnées plus ou moins irrégulièrement en traînées : éléments à noyaux ronds ou ovoïdes avec masses nucléolaires, poussière chromatinienne très fine et protoplasma peu abondant.

Des modifications physiques importantes se sont également manifestées, beaucoup plus prononcées chez le mâle castré et injecté que chez la femelle. Nous avons noté des altérations du système cutanéopileux : chute des poils, au début par plaques isolées, bientôt généralisée, ne laissant qu'une peau glabre présentant en de rares endroits quelques petites touffes de poils, de l'apathie et de la somnolence ; retirés dans un coin de leur cage, les rats dorment, se déplacent difficilement, même lorsqu'ils y sont sollicités soit par la présentation d'un aliment, soit par les excitations multiples et répétées auxquelles nous les soumettons.

Le mâle semble présenter des troubles de la vision, de l'amblyopie, il ne fixe plus l'adversaire ; si on agite un objet devant ses yeux il ne semble pas s'en

apercevoir et réagit lorsque celui-ci le frôle. D'après ASCHNER ces troubles peuvent être provoqués par l'ablation exclusive du lobe antérieur de l'hypophyse, celle du lobe postérieur restant sans effet.

En résumé, nous avons, par des injections de folliculine, rendu au lobe antérieur de l'hypophyse de rats mâles et femelles castrés, *les caractères qu'il présentait avant la castration*. Cette hormone ovarienne ne semble avoir aucune action sur la structure histologique de la femelle non castrée. Ces résultats concordent avec ceux obtenus en clinique, au cours du traitement par la folliculine de certains troubles provoqués par la castration.

Folliculine et Glycémie

Les recherches que nous poursuivons actuellement à la clinique obstétricale d'Alger sur les variations de la glycémie sous l'action de la folliculine, nous ont permis de constater que celle-ci n'augmente nullement le taux du glycose sanguin au cours du traitement. Au contraire, nous avons trouvé chez la plupart des malades traitées, un taux glycémique inférieur à la normale. Les analyses ont été faites sur quelques femmes atteintes de dysménorrhée ou d'aménorrhée temporaire.

Le glycose n'est pas seul intéressé : l'urée, les chlorures, le calcium présentent également des taux abaissés. *Cette action de la folliculine sur l'urée sanguine pourrait peut-être nous permettre d'envisager son emploi au cours de l'urémie chez la femme.*

Nous donnons ici, comme exemple, deux types d'analyses faites après une injection quotidienne de folliculine de 10 unités pendant cinq jours :

Mme X... (45 ans) :	<i>urée</i>	: 0,16.
	<i>chlorures</i>	: 4,60.
	<i>Ca</i>	: 99.

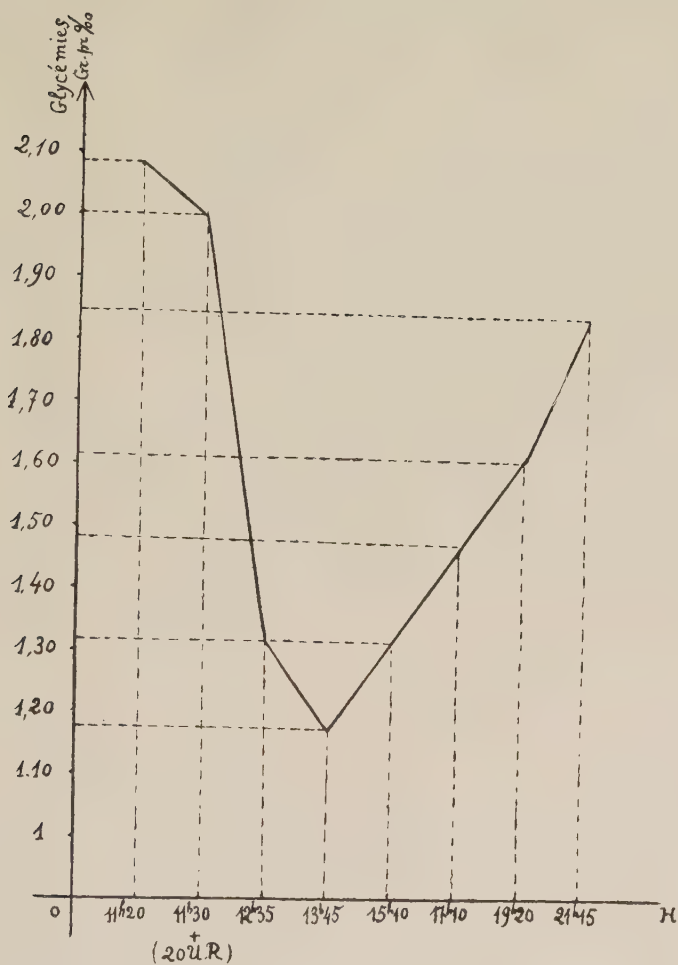
Mlle G... (22 ans) :	<i>urée</i>	: 0,166.
	<i>chl. (nacl.)</i>	: 5,20.
	<i>glycose</i>	: 0,75.

KYLIN a étudié expérimentalement la glycémie chez le lapin après injection d'extrait hydrosoluble ovarien. Il constate avec l'extrait folliculaire pro-

prement dit une hyperglycémie régulière et, avec l'extrait de corps jaune, au contraire, une diminution du sucre du sang. Les mâles et les femelles réagissent différemment.

Plus tard, F. RATHERY, R. KOURILSKY et Mlle S. GIBERT, reprenant ces travaux, ont recherché l'action de l'hormone ovarienne sur la glycémie du chien normal, mâle et femelle, sur la glycémie des chiennes totalement ou partiellement dépancréatées, enfin sur la glycémie des chiennes ovariectomisées. Leur conclusion en ce qui concerne les chiens normaux est celle-ci : « La folliculine a une tendance hyperglycémisante dont l'effet se retrouve sur la glycémie à jeun et peut aboutir à des hyperglycémies importantes et prolongées. L'hyperglycémie provoquée a été atténuée par la folliculine chez le chien et exagérée chez la chienne, surtout dans son amplitude et sa durée. Il y a certainement des variations individuelles incontestables dont l'explication peut être cherchée dans la période du cycle génital pendant laquelle est faite l'injection. »

Pour notre part, nous avons essayé de retrouver chez l'animal les résultats que nous avons observés en clinique. Nos expériences portent sur douze chats chloralosés (nous nous sommes servis dans la mesure du possible d'animaux à période génitale différente) : six chattes, dont une pleine, une ayant mis bas depuis un jour, une âgée et trois jeunes ; six chats entiers jeunes et vieux. Chez neuf de ces chats (mâles et femelles) nous avons étudié l'action de la folliculine sur la glycémie à jeun et sur trois (une chatte et deux chats : un vieux et un jeune) l'action de la folliculine sur l'hyperglycémie provoquée ; deux heures avant la première prise de sang, ces chats ont reçu en injection sous-cutanée 20 grammes de glycose et en ont absorbé une quantité égale mélangée à



Courbe de la glycémie chez une chatte, (venant de mettre bas) après une injection de folliculine. On observe une chute du taux glycémique une heure après l'introduction dans l'organisme de l'hormone folliculaire.

du lait. Chaque chat a reçu en injection deux ampoules de 10 unités d'Hormovarine en solution huileuse, certains même trois ampoules, soit 30 unités. Les prises de sang ont été faites dans les douze heures qui suivaient l'injection de folliculine : une prise toutes les heures environ. Avant l'injection, deux prises préalables ont été faites à une demi-heure environ d'intervalle pour s'assurer de la stabilisation du taux de la glycémie ; ces deux résultats variant dans des limites physiologiques, toute variation consécutive ne pourrait être imputable qu'à l'action de la folliculine.

Dans aucun cas, nous n'avons observé d'hyperglycémie. Au contraire, chez une chatte présentant à jeun une hyperglycémie spontanée, nous avons obtenu une chute du taux glycémique après l'injection de folliculine ; ce résultat nous paraît comparable à ceux que nous avons observés en clinique.

Nous rapportons dans le tableau suivant quelques-uns de nos chiffres :

TABLEAU A : GLYCEMIES A JEUN

Chatte I (vieille)

Prises de sang : 11h 11h45 12h.30 1h55 4h 5h45
 Glycémies : 1g17 1g27 1g39 1g20 1g26 1g23

+

Folliculine (20 U.R.)

Chatte II (entier et jeune)

Prises de sang : 10h10 10h40 11h40 12h40 15h50 17h20 19h50 21h55
 Glycémies : 1g48 1g45 1g77 1g81 1g56 1g56 1g54 1g52

+

Folliculine (20 U.R.)

Chatte III (pleine)

Prises de sang : 11h35 12h05 13h35 14h35 16h 17h35 19h30 22h
 Glycémies : 0g90 0g92 0g95 0g92 0g95 1g 0g97 1g

+

Folliculine (20 U.R.)

Chatte IV (venant de mettre bas)

Prises de sang : 11h20 11h30 12h35 13h45 15h10 17h10 19h20 21h15
 Glycémies : 2g08 2g 1g31 1g18 1g31 1g47 1g61 1g84

+

Folliculine (20 U.R.)

Chat V (entier vieux)

Prises de sang : 12h10 12h20 14h 15h15 17h17 19h30 21h30
 Glycémies : 1g40 1g46 1g92 1g66 1g66 1g66 1g71

+

Folliculine (20 U.R.)

Chat VI (vieux entier)

Prises de sang : 11h45 12h45 14h45 17h55 19h10 20h10 21h30
 Glycémies : 1g66 1g63 1g92 1g79 1g79 1g72 1g79

+

+

Folliculine (20 U.R.) (20 U.R.)

Chatte VII (entière jeune)

Prises de sang : 11h50 12h25 14h50 17h50 18h45 20h10 21h30
 Glycémies : 1g66 1g56 1g72 1g63 1g50 1g66 1g63

+

+

Folliculine (20 U.R.) (20 U.R.)

Chat VIII (entier vieux)

Prises de sang : 11h57 12h30 15h 18h 18h45 20h10 21h30
 Glycémies : 1g36 1g36 1g36 1g20 1g20 1g19 1g10

+

+

Folliculine (20 U.R.) (20 U.R.)

TABLEAU B : HYPERGLYCEMIES PROVOQUEES

(Les chats ont reçu, en injection sous-cutanée, 20 gr. de glycose à 6 heures du matin et en ont absorbé une quantité égale mélangée à du lait.)

Chatte IX (entière jeune)

Prises de sang :	9h	9h30	10h45	12h	13h15	
Glycémies	:	1g72	2g10	1g90	2g	2g16
			+			
Folliculine			(30 U.R.)			

Chat X (entier vieux)

Prises de sang :	9h25	10h	11h	12h	13h15	14h15	15h15	18h20	
Glycémies	:	1g82	2g	2g	2g	2g20	2g16	2g20	2g12
			+						
Folliculine			(30 U.R.)						

Chat XI (entier jeune)

Prises de sang :	9h30	10h	11h	12h	13h15	14h15	15h15	17h30	
Glycémies	:	1g50	1g38	1g50	1g57	1g53	1g38	1g50	1g44
			+						
Folliculine			(30 U.R.)						

En conclusion : nous n'avons pas retrouvé chez le chat les résultats obtenus par nos précédesseurs chez le lapin et le chien. Cependant, nous avons employé les mêmes produits qu'eux, mais à des doses doubles et triples.

Folliculine et Croissance

« *Le grand mystère de la vie*, écrit E. GLEY, a toujours été jusqu'à présent le problème de la croissance. » Nous connaissons, en effet, l'action des glandes endocrines sur la croissance, de même que l'action de l'alimentation et des climats, mais il nous est impossible d'expliquer la cause exacte de cette croissance.

La thyroïdectomie ralentit et même arrête la croissance chez le jeune chat (SCHIFF). Les cliniciens ont démontré que l'absence ou l'insuffisance de développement du corps thyroïde chez l'enfant déclenchait le nanisme myxœdémateux.

Le thymus, l'hypophyse, les surrénales, la rate, les glandes génitales ont également leur action sur la croissance ; depuis le nanisme et le gigantisme hypophysaire, jusqu'au développement exagéré du squelette de l'eunuque, nous trouvons toute une série d'anomalies du développement imputables aux troubles glandulaires.

Nous rencontrons fréquemment en clinique les symptômes thyro-ovariens : l'hypoovarie est secondaire à l'hypothyroïdie : l'hyperfonctionnement thyroïdien et surrénal succèdent à la castration et à la ménopause.

Cette synergie interglandulaire nous a incité à rechercher l'action que pouvait avoir la folliculine sur le phénomène de la croissance.

Dans un travail antérieur, nous avons montré avec MONTPELLIER que l'hormone folliculaire exerçait surtout son action sur le lobe antérieur de l'hypophyse.

BROUHA et SIMONNET, avec de faibles doses (une unité-rat pendant trente jours), ont constaté que la croissance des animaux en expérience ne différait pas de celle des témoins de même âge et de même poids ne recevant pas d'injection.

ALLEN et DOISY ne trouvent également pas de modifications au cours des mêmes injections.

BUGBEE et SIMOND injectent à des animaux impubères, normaux ou castrés, une dose plus élevée de folliculine : 4 unités par jour pendant quatre semaines ; ils observent, dans l'un et l'autre cas, une diminution du poids faible mais constante.

Nous avons expérimenté pour notre part sur deux jeunes chats nouvellement nés : un mâle et une femelle. Nous les avons soumis au traitement dès le deuxième jour de leur naissance. Ils ont reçu jusqu'au vingtième jour : 5 unités de folliculine tous les deux jours ;

Du vingtième jour au trente-sixième : 5 unités par jour ;

Du trente-sixième jour au soixantième : 5 unités tous les deux jours.

Des radiographies ont été faites à un mois et un mois et demi après la naissance. Les témoins de la même portée étant morts, nous nous sommes procurés deux autres chats (un mâle et une femelle) du même âge, de la même race, élevés dans les mêmes conditions, c'est-à-dire par la mère.

Les chats en expérience semblent se développer plus difficilement, plus lentement que les témoins : la chatte est cependant plus alerte, plus vive que le mâle. A l'âge de vingt-six jours elle se tient plus solidement sur ses pattes et marche mieux ; le chat hésite, tremble et vacille.

Les jours suivants ils sont toujours aussi nonchalants dans leurs mouvements, mais ces caractères se précisent mieux chez le mâle qui est beaucoup plus hésitant.

Ils sont tous deux maigres, chétifs ; on est frappé par la petitesse de leur tête et la brièveté anormale de leurs pattes : chez le mâle on trouve même une certaine déformation des membres postérieurs qui sont très arqués.

La première radiographie décèle un retard dans l'apparition et l'évolution des points d'ossification secondaire. Ce retard est particulièrement marqué au niveau des épiphyses des membres inférieurs. Ces caractères sont plus nets chez le mâle que chez la femelle.

Dans la deuxième radio, faite une vingtaine de jours plus tard, on retrouve les mêmes modifications, mais moins accentuées ; la soudure des épiphyses est, toutefois, moins avancée que celle des témoins et les os ont une apparence plus frêle et plus courte.

Les injections ont été faites jusqu'au soixantième jour inclus et nos chats ont été suivis jusqu'à l'âge de quatre mois ; ils sont restés chétifs et, malgré la suralimentation à laquelle ils ont été soumis, ils se sont développés beaucoup plus difficilement que les témoins.

En résumé, la folliculine semble avoir une action sur la croissance du jeune animal impubère, aussi bien mâle que femelle. Sous son influence on observe un certain retard dans l'évolution des points d'ossification secondaire et un ralentissement de la croissance.

« Tous ces faits paraissent susceptibles d'être expliqués par des variations de l'activité ovarienne et plus spécialement du taux de la folliculine ; toute action capable de renforcer cette activité et d'augmenter le taux de la folliculine produit, en même temps que des modifications directes sur la sphère génitale et le cycle œstral, des modifications du métabolisme. Ces modifications ont pour résultat de limiter la croissance de l'animal. » (SIMONNET).



Chat témoin âgé de 1 mois (*Voir les points d'ossification secondaire au niveau des épiphyses des membres inférieurs*).



Chat âgé de 1 mois ayant reçu des injections de folliculine. Au niveau des épiphyses des membres inférieurs les points d'ossification secondaire sont à peine marqués.



Le même chat à l'âge de 50 jours. L'animal est maigre, chétif et semble se développer beaucoup plus difficilement que la femelle. Les points d'ossification secondaire évoluent.



Chatte âgée de 1 mois ayant reçu des injections de folliculine. Au niveau des épiphyses des membres inférieurs, les points d'ossification présentent les mêmes caractères que ceux retrouvés chez le mâle injecté.



La même chatte à l'âge de 50 jours.

Recherches Diverses sur la Folliculine

**Préparation - Origine - Conservation - Tension
superficielle des urines de femme enceinte -
Essai sur la perméabilité cutanée à la folliculine.**

Nous résumerons dans ce paragraphe un certain nombre de recherches représentant, en quelque sorte, des sondages préliminaires effectués dans diverses directions en vue de mieux préciser le problème de la folliculine.

Ces diverses expériences que nous allons relater sont encore en cours et nous les préciserons dans des notes ultérieures.

1° *Préparation.* — De nombreuses préparations de la folliculine ont été proposées. Elles se réduisent, en somme, à la concentration du produit actif dans un solvant approprié. Nous avons tenté une méthode de préparation en utilisant le procédé dit par *relargage*. En voici le principe : une quantité donnée d'acétone est mélangée avec l'urine à traiter, puis extraite en saturant le milieu de sulfate ammonique. Le relargage de l'acétone réalisé, nous avons injecté à une rate castrée l'extrait sec ainsi préparé. Nous avons obtenu dans une première préparation très peu de folliculine, *quelques unités*. Les divers autres essais effectués par la suite ont donné des résultats positifs, mais difficilement comparables : la technique est à réviser.

Nous avons alors pensé que la folliculine était peut-être entraînée par une sorte de précipitation ou d'adsorption mise en jeu par le sulfate ammonique. Nous avons recueilli le précipité ainsi formé et constaté alors la *présence de folliculine en plus grande quantité*. Nous continuons l'étude de ce procédé jusqu'ici peu employé.

2° *Origine*. — La présence de la folliculine ayant été signalée dans un grand nombre d'organes ou de liquides biologiques, nous avons pensé à utiliser un échantillon de blanc de baleine (*spermaceti*) existant au laboratoire. On sait, d'après les recherches récentes de Mlle M. FRANÇOIS, la complexité chimique de ce composé organique, constitué surtout par des acides et des éthers d'acides gras. Contenait-elle aussi une substance dont les effets sont analogues à ceux de la folliculine ? Une solution de spermaceti dans l'huile d'olive nous a permis de déclencher chez le rat femelle castré une légère réaction œstrale.

Nous signalons le fait sans donner actuellement d'interprétation.

3° *Conservation*. — Nous avons voulu vérifier, par ailleurs, si la fermentation ammoniacale de l'urine ne détruisait pas la folliculine ; deux litres d'urine ont été laissés à l'aire libre, à la lumière diffuse du laboratoire jusqu'à dessiccation complète. Le quinzième jour de cette expérience nous avons prélevé une certaine quantité du précipité que nous avons dissous au bain-marie dans l'huile d'olive. L'injection de cette huile à une rate castrée a déclenché un rut typique.

L'extrait sec total (au trentième jour) a été repris par une petite quantité d'huile (10 centimètres

cubes) et 3 cc. ont été injectés à la même femelle : l'œstrus se reproduisit.

Il nous a cependant semblé que la folliculine contenue dans ce précipité s'y trouvait en moins grande quantité qu'au quinzième jour.

4° *Tension superficielle des urines de femmes enceintes.* — A quoi faut-il attribuer l'action hyperplasante de la folliculine sur la muqueuse vaginale ? Un certain nombre d'hypothèses ont été émises. Nous avons pensé, de notre côté, que les divisions cellulaires ultra-rapides déclenchées par cette hormone pouvaient dépendre dans une certaine mesure des variations de la tension superficielle.

Divers auteurs ont tenté de voir l'intervention de ce phénomène dans les phases successives de la division cellulaire physiologique (MAC CLENDON, SPEK).

D'autre part, Mlle MENDELEEFF a signalé une prolifération plus intense des tissus embryonnaires lorsqu'on mélangeait au liquide des extraits de foie qui abaissent la tension superficielle.

KOPACZEWSKI, GRAY, BAUER et PETRI, ont noté « *la corrélation entre la prolifération des cellules chez les cancéreux et l'abaissement constaté de la tension de leur sérum sanguin* ».

Nous n'avons pu opérer sur le sérum de la femme enceinte. Nous nous sommes contentés de rechercher les variations de la tension superficielle des urines. Nous avons effectué cette recherche, persuadés que nos résultats représenteraient une résultante d'actions diverses de nombreux corps susceptibles d'agir sur cette tension. Mais nous pensions qu'en dehors de la présence d'acides biliaires qu'il est possible de rechercher, un chiffre élevé pourrait

éventuellement nous orienter vers la recherche d'une propriété possible de l'hormone folliculaire.

Nous avons effectué une simple recherche clinique à l'aide de la pipette de Duclaux. Les chiffres obtenus sont les suivants : du premier au huitième mois de la grossesse les chiffres varient de 112 à 125 ; au neuvième mois, sur vingt sujets examinés, nous en avons trouvé douze dont la T. S. varie entre 130 et 145 ; chez les huit autres entre 108 et 126.

Il ne nous est pas possible de tirer de conclusion ; cette recherche nous paraissait cependant devoir être entreprise.

5° *Essai d'introduction électrolytique.* — Sans préjuger de la nature chimique de la folliculine nous nous sommes demandé si, en opérant comme pour l'introduction électrolytique d'un ion médicamenteux, il nous serait possible de déclencher un rut. Nous avons placé alternativement à l'une et à l'autre électrode une solution de folliculine per os dissoute dans du sérum physiologique.

Contrairement à notre attente et sans que nous puissions expliquer le fait, nous avons noté chez la rate castrée une légère apparition dans le frottis vaginal de cellules kératinisées. A quoi peut-on attribuer ce résultat ?

Nous venons d'exposer toutes ces recherches uniquement effectuées dans un but de prospection. Nous pensons qu'elles doivent être reprises, précisées, poursuivies en attendant que soit trouvée définitivement la solution du problème de la constitution chimique et des propriétés physique de la folliculine obtenue à l'état pur.

CHAPITRE III

Traitement des Troubles

Menstruels par la Folliculine

I -- Troubles de la Menstruation

Normalement, chez la femme, le cycle menstruel a une durée de vingt-huit jours ; il se termine par la menstruation toutes les fois qu'il n'y a pas eu fécondation. L'hémorragie menstruelle présente des caractères très différents d'une femme à l'autre et varie souvent chez la même femme.

Les phénomènes menstruels sont assez fréquemment douloureux ou pour le moins sensibles, s'accompagnent de malaises passagers, parfois très accusés. Au moment de l'ovulation, la projection violente du liquide folliculaire sur le péritoine environnant détermine des douleurs très vives ; elles se produisent environ au milieu de la période intermenstruelle.

Le cycle ovarien peut être de trente jours, trente-cinq chez certaines femmes, de vingt-deux à vingt-cinq jours chez d'autres. L'écoulement sanguin, en moyenne de quatre à cinq jours, peut ne durer que deux à trois jours ou encore se prolonger sept à huit jours ; la quantité de sang perdu varie suivant l'individu.

Ce sont là des cas que l'on peut considérer comme normaux ; à côté d'eux on trouve de nombreuses anomalies intéressant soit la quantité de sang menstruel, soit la périodicité du cycle ; on les classe dans le domaine pathologique pour les manifestations morbides qu'elles déterminent : crises de larmes, troubles nerveux, apathie, vomissements, etc...

Nous adopterons dans notre étude la classification habituelle des troubles de la menstruation ; nous étudierons successivement : 1° Les aménorrhées (suppression temporaire ou définitive de l'écoulement menstruel), auxquelles nous joindrons les oligoménorrhées (règles peu abondantes) et les hyperménorrhées (écoulement très abondant prenant parfois l'allure de véritables hémorragies) ; 2° Les dysménorrhées dues à une hypersensibilité de l'appareil génital.

Les emménagogues, tels l'armoise, l'absinthe, la rue, l'apiol, etc..., ont eu une période de vogue ; ils sont actuellement à peu près tous abandonnés. La découverte de la folliculine et de l'action de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse sur le tractus génital a révolutionné, pourrions-nous dire, la thérapeutique ovarienne. On emploie couramment en clinique soit des extraits ovariens seuls, soit des extraits glandulaires associés : thyroïdiens, ovariens, hypophysaires, surrénaliens, etc...

ZONDEK a bien montré l'action efficace de la folliculine sur l'utérus ; injectée à des femmes aménorrhéiques ou castrées, dont la muqueuse utérine était au stade de repos, cette hormone a pu amener la muqueuse du stade de repos au stade correspondant à la sécrétion du corps jaune. Il pense que la plus petite dose de cette hormone, active chez un petit animal, est capable de déterminer le même résultat chez la femme, car d'après lui, au cours du cycle menstruel, l'ovaire ne sécrète pas une dose considérable de folliculine ; on trouve en moyenne une unité-souris dans l'ovaire après la menstruation et huit unités-souris dans le corps jaune au cours de la phase prémenstruelle. Par contre, SIEBKE en signale environ 1.600 unités-souris dans les urines

pendant un cycle menstruel ; on en trouve également dans les matières fécales et la bile.

Personnellement nous avons eu recours à l'injection de folliculine chez de nombreuses femmes dont les troubles n'avaient pu être améliorés par les traitements habituels. Nous exposons dans ce chapitre un certain nombre d'observations qui nous ont permis de nous rendre compte de l'activité de cette hormone.

1 — Aménorrhées

En dehors des aménorrhées physiologiques (période de grossesse, d'allaitement), l'absence des règles peut reconnaître les causes les plus variées. Elle peut être primitive et se manifester chez des jeunes filles mal conformées, ou secondaires et succéder à des troubles divers aussi bien de l'appareil génital que de l'état général. On peut classer les aménorrhées en quatre grands groupes que nous allons examiner.

A. — AMÉNORRHÉES PAR LÉSION DE L'APPAREIL GÉNITAL

a) Dans un premier groupe, nous rangerons les aménorrhées dues à une anomalie congénitale ou acquise de l'appareil génital. Cette anomalie peut intéresser soit les ovaires, soit l'utérus. On rencontre très souvent des jeunes femmes qui n'ont jamais été réglées : l'habitus extérieur, l'apparition de certains syndromes pluriglandulaires, l'infantilisme utérin, quelques signes de virilisme, imposent presque le diagnostic d'absence ou de déficience ovarienne.

Cette malformation peut n'intéresser que l'utérus ou le vagin ; il s'agit ici de jeunes femmes bien constituées, ayant tous les attributs extérieurs de leur sexe mais présentant un utérus rudimentaire, accompagné quelquefois d'un vagin minuscule ne permettant même pas l'introduction d'un doigt.

Ces anomalies utéro-ovariennes peuvent quelquefois ne pas être congénitales et apparaître dans le

jeune âge : il se produit un arrêt de développement de l'appareil génital, les ovaires, l'utérus conservent un aspect infantile, la vulve est excessivement étroite et le vagin peu profond. Les infections et les intoxications occupent une large place dans les antécédents pathologiques de ces malades. L'ovaire se montre, en effet, particulièrement sensible aux produits toxiques et aux agents infectieux.

b) Nous voulons citer ici deux autres aménorrhées bien connues : l'aménorrhée consécutive à une intervention chirurgicale ayant nécessité la castration bilatérale et l'aménorrhée ménopausique. Un grand nombre d'auteurs pensent encore que la castration ne supprime pas toujours la menstruation, c'est là une grande erreur : *La castration entraîne une aménorrhée permanente, nous ne saurions trop insister sur ce point.* Enfin, au cours de la ménopause, on observe un arrêt dans le fonctionnement ovarien ; c'est la fin de l'ovulation et de la menstruation. Il s'ensuit une atrophie du tractus génital et une sclérose de ses muqueuses.

B. — AMÉNORRHÉES PAR TROUBLES

DE LA NUTRITION

Non seulement la régularité de la menstruation nécessite une intégrité presque parfaite du tractus génital, mais encore un état général satisfaisant. Parmi les jeunes femmes qui viennent nous consulter pour aménorrhée, nous rencontrons le plus fréquemment des êtres chétifs, anémiés, ou bien au contraire obèses et difformes. La tuberculose sous toutes ses formes, la chlorose, la syphilis, influent sur la menstruation.

Nous avons vu, dans un chapitre précédent, l'action stérilisante de certains régimes avitaminés, par

exemple l'absence de la vitamine E. Pendant la dernière guerre, en Russie, en Allemagne, alors que la ration alimentaire était très réduite, on a signalé de nombreux cas d'aménorrhée : c'est le fameux *Kriegs-aménorrhée* des Allemands (aménorrhée de guerre).

Rappelons encore les aménorrhées des jeunes ouvrières travaillant dans un milieu à air confiné, avec une alimentation défectueuse ; enfin, les aménorrhées des pensionnaires qui voient réapparaître leurs règles avec les vacances et la vie au grand air.

C. — AMÉNORRHÉE PAR ENDOCRINOPATHIE

C'est un des chapitres les plus importants de l'aménorrhée, car nous la rencontrons très souvent dans notre pratique journalière. Au cours des syndromes pluriglandulaires, les troubles de la menstruation sont très fréquents ; tantôt c'est une insuffisance thyroïdienne, tantôt un dysfonctionnement hypophysaire ou surrénal : dans la maladie d'Addison, l'hypo ou l'oligoménorrhée sont d'observation courante ; dans le virilisme surrénal, les règles se font plus rares et s'arrêtent (APERT), la voix se masculinise et le clitoris s'hypertrophie.

Nous devons insister sur deux types d'aménorrhée : l'*aménorrhée hyperhormonale*, due à une sécrétion exagérée d'hormone folliculaire et l'*aménorrhée hypohormonale*. Pour la première, on trouve le plus souvent au niveau de l'ovaire un ou plusieurs follicules kystiques : la déhiscence folliculaire ne se produisant pas, il s'ensuit une aménorrhée ; mais si à une époque quelconque l'ovulation se déclenche, une menstruation apparaît, c'est une véritable hémorragie qui n'a de menstrue que le nom.

La seconde se rencontre dans l'hyperfonctionnement hypophysaire. Nous connaissons l'action stérilisante du lobe antérieur de l'hypophyse, qui détermine une lutéinisation massive de l'ovaire : le même phénomène doit se reproduire ici.

D. — AMÉNORRHÉE PAR PERSISTANCE

D'UN CORPS JAUNE

L'action du corps jaune sur la menstruation ne nous est pas inconnue : nous savons qu'elle est liée à sa régression et n'apparaîtra pas durant sa période sécrétoire. La présence d'un corps jaune, le plus souvent kystique, supprime le flux menstruel. Rappelons ici l'observation de DUBOUCHER, POUGET et COURRIER ; nous avons vu que la simple énucléation du corps jaune avait déterminé en quelques heures l'apparition du molimen cataménial.

La menstruation est pour la femme un phénomène d'une très grande importance et pour plusieurs raisons : la jeune épouse qui ne voit plus ses règles se trouve continuellement dans l'incertitude d'une grossesse. La femme d'un âge voisin de la ménopause souffre moralement : la coquetterie lui fait redouter cette suppression des menstrues. Certaines d'entre elles viennent chercher un remède, une consolation auprès du gynécologue. Celui-ci doit s'efforcer de prolonger dans la mesure du possible les phénomènes menstruels, mais il doit surtout supprimer ou du moins atténuer les troubles qui surviennent au cours de la ménopause naturelle ou chirurgicale ; quelquefois ces femmes sont des êtres extrêmement déprimés, l'élément nerveux prédomine en elles ; elles ne mangent plus, ne dorment plus, font des cauchemards, puis survient la neurasthénie, les idées noires, le désir du suicide, sou-

vent même mis à exécution. D'autres, au contraire, sont effrayées par l'obésité qui les guette, elles viennent nous consulter parce qu'elles grossissent et nous sommes très embarrassés lorsque nous nous apercevons que la plupart des traitements, y compris le régime sévère, ne présentent aucune efficacité.

Nous possédons aujourd'hui une hormone essentielle de l'ovaire : la folliculine. Nous avons pu, par l'injection de cette substance, faire réapparaître chez des animaux âgés ou castrés les réactions œstrales. En clinique nous avons fait revenir des règles absentes depuis plusieurs mois, tout en améliorant l'état général de certaines de nos malades ; nous avons même eu la satisfaction de voir renaître le goût à la vie chez une femme en ménopause, déprimée, lasse de l'existence.

Tous les cas d'aménorrhée ne sont pas justiciables du traitement par la folliculine. Il sera, par exemple, inutile d'essayer de rétablir le flux menstruel chez une femme en ménopause depuis des années ou en ménopause chirurgicale : « *Les hypoplasies utérines ne peuvent donner de résultats après injection de folliculine, quand l'état pathologique est très avancé, la muqueuse très atrophiée ; seuls les caractères sexuels secondaires pourraient réagir.* » (ZONDEK et ASCHHEIM).

Il serait également inadmissible d'injecter de la folliculine à une femme présentant un kyste folliculaire ou un kyste lutéinique ; dans le premier cas, en effet, la folliculine se trouve en quantité considérable dans les humeurs de la femme ; dans le second, l'action du corps jaune inhibe celle de la folliculine injectée et vice-versa. Comment diagnostiquer ces deux cas ? Il suffit de rechercher l'hormone folliculaire et l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse dans les urines de la malade. Le corps

jaune fonctionne comme un corps jaune de la gestation, il détermine un hyperfonctionnement de l'antéhypophyse dont on retrouve l'hormone dans le sang et les urines. Les urines, sans être chauffées, sont injectées à petite dose à une souris femelle impubère et à une souris castrée. S'il y a antipophyse la souris impubère présente un tractus génital hypertrophié, très développé, son vagin s'ouvre et sécrète une substance caséuse constituée dans sa presque totalité par des cellules kératinisées. S'il y a folliculine, un rut apparaîtra chez la femelle castrée.

En résumé : En présence d'une aménorrhée nous devons rechercher les antécédents pathologiques de la malade, l'interroger sur les changements possibles de son existence, sur les symptômes qu'elle présente, sur l'aspect, l'abondance de ses dernières règles et rechercher si possible les hormones dans les urines. Et ce n'est que lorsqu'un diagnostic précis aura été posé, lorsque l'état général ou la cause directe de l'aménorrhée aura été traitée que le médecin pourra employer la folliculine pour réveiller le stimulus ovarien.

OBSERVATION N° 1 (inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur G. GUEDJ)

Mme X..., âgée de 32 ans, présente une aménorrhée totale depuis trois mois. Depuis la disparition de ses règles, cette jeune femme se sent très affaiblie, se plaint de céphalée tenace, de manque d'appétit et de sommeil, de sensations pénibles d'étouffement et de bouffées de chaleur.

A l'examen gynécologique on ne trouve aucun signe de grossesse. L'utérus est petit, dur, normal. On perçoit cependant, au niveau du cul-de-sac vaginal droit, à trois travers de doigt au-dessus de l'arcade de Fallope, une masse arrondie, dure, douloureuse, donnant l'impression d'un ovaire kystique.

On institue un traitement par l'Hormovarine. On lui fait deux séries de six ampoules en deux mois, six jours avant l'apparition des règles.

A la onzième injection, au cours du deuxième mois du traitement, la malade éprouve des douleurs, des tiraillements au bas-ventre et à la région lombaire, en même temps qu'elle voit apparaître un léger écoulement sanguin qui ne persiste pas.

Nous n'avons pas fait réapparaître d'une façon définitive et régulière les règles chez notre cliente, mais nous avons néanmoins tenu à citer son cas, car nous avons été frappé par son amélioration considérable dès la cinquième injection; disparition complète des signes consécutifs à l'aménorrhée : sensations d'étouffement et bouffées de chaleur. La malade se sent bien et a retrouvé son appétit et son sommeil.

OBSERVATION N° 2

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Fatma bent A... Cette malade, âgée de 28 ans, atteinte d'aménorrhée totale, vient nous consulter parce qu'elle n'a ses règles qu'une fois ou deux par an. Réglée à 14 ans ; mariée à 13 ; jamais d'enfant ni de fausse couche. Quelques pertes blanches.

Au toucher on sent un col mou de volume normal, avec une lèvre antérieure plus saillante que la postérieure. Dans

le cul-de-sac latéral droit on sent une grosseur du volume d'une noix, douloureuse, collée à la paroi du bassin. Rien à gauche. Dans le cul-de-sac postérieur on sent un ovaire prolabé. Au spéculum on ne trouve rien au col. L'utérus est en rétroversion. On fait un prélèvement qui montre de nombreux staphylocoques, streptocoques, diplocoques gramophiles, pas de gonocoques. La malade a perdu du sang pendant un jour il y a environ quatre mois.

Nous commençons nos injections d'Hormovarine quelques jours avant la date présumée de ses règles.

Du 25 au 30 mai inclus, nous injectons 20 unités par jour.

Nous cessons nos injections ce jour-là. *Le 9 juin la malade perd du sang pendant trois jours.* L'ovaire droit paraît moins gros.

La malade ne vient plus à la consultation.

OBSERVATION N° 3

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme L. Sp... vient régulièrement à la consultation de gynécologie de la maternité parce qu'elle présente des règles irrégulières et douloureuses. Mariée à l'âge de 18 ans. N'a jamais eu de grossesse.

Au toucher on trouve un col gros avec un orifice externe fermé. Le corps utérin est mobile, de volume normal. Au spéculum on constate une ulcération linéaire au niveau de l'orifice cervical, saignant au contact d'un tampon.

On lui fait suivre un traitement par ovules et vaccin.

Cette malade vient nous revoir au mois de février 1930. Les dernières règles datent du 15 septembre 1929.

Nous injectons de l'Hormovarine du 25 février au 3 mars inclus (10 unités par jour). Le 2 mars, au soir, les règles apparaissent, non douloureuses, peu teintées, légèrement rosées.

Du 1^{er} avril au 4 inclus, nous injectons 10 unités par jour : les règles apparaissent alors, colorées, abondantes et indolores.

Depuis ce jour la malade présente une menstruation normale et régulière.

OBSERVATION N° 4

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

A. Bent A..., âgée de 23 ans, vient nous consulter pour règles douloureuses, irrégulières, apparaissant tous les trois ou quatre mois. Elles sont peu abondantes et s'accompagnent de phénomènes douloureux, atroces. La malade présente, de plus, des pertes blanches.

Pas d'antécédents pathologiques si ce n'est un accouchement dystocique avec enfant mort.

Au toucher on trouve un col effacé avec un corps utérin en position normale. Au spéculum on constate la présence de pertes glaireuses ; pas d'ulcération du col. L'examen bactériologique des pertes a décelé la présence de protéus, coli-bacilles, entérocoques.

Les dernières règles datent du 16 novembre 1929. On décide de pratiquer un traitement d'opothérapie ovarienne.

Du 25 janvier au 8 février, on injecte chaque jour 10 unités d'Hormovarine. Les règles apparaissent alors indolores et abondantes.

Le 11 mars les règles n'apparaissant pas, nous pratiquons une injection de 10 unités par jour jusqu'au 18 mars.

Ne voyant toujours rien, nous recommençons nos injections du 25 mars au 4 avril (10 unités par jour). Le 5 avril les règles apparaissent. *Cette amélioration se poursuit le mois suivant.* A noter un amaigrissement considérable. *De 93 kilos la malade est passée en quatre mois à 82 kilos.*

OBSERVATION N° 5

(M. le Professeur A. LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme X..., 28 ans, un enfant vivant âgé de 8 ans. Vient nous consulter pour aménorrhée. *Elle n'a plus eu de menstruation depuis un an.* En même temps, céphalée, nausées, malaises, bouffées de chaleur, etc... A l'examen gynécologique nous trouvons un utérus normal sans aucun signe de grossesse.

Nous instituons un traitement à la folliculine. Nous injectons six ampoules d'Hormovarine par mois (juin 1930).

Les règles réapparaissent après deux séries d'injections et les symptômes s'atténuent. Actuellement (janvier 1931) les règles continuent à apparaître d'une façon régulière et sont indolores. L'état général est excellent.

OBSERVATION N° 6

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme Z... F... vient nous consulter pour troubles généraux. Agée de 50 à 55 ans, présente une céphalée tenace et se plaint de vertiges. Elle n'a plus ses règles depuis quelques années. Son poids est de 66 kilos 500.

On entreprend un traitement d'opothérapie ovarienne. Du 21 octobre 1929 au 2 novembre 1929 nous injectons chaque jour 10 unités d'Hormovarine Byla. Nous cessons pendant trois semaines et nous reprenons le traitement du 25 au 30 novembre (injection de 10 unités par jour).

Nous répétons nos injections du 15 au 20 janvier (même dose).

Nous n'avons pas vu réapparaître d'écoulement sanguin, mais les différents troubles présentés par la malade ont disparu au cours des injections. De plus, on a constaté que ce traitement opothérapique a amené une légère diminution de poids de la malade : le 25 novembre 1929 elle ne pesait que 65 kilos.

OBSERVATION N° 7

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme R... Cette malade, âgée de 40 ans, avait été opérée il y a deux ans, à la maternité, pour kyste de l'ovaire. On lui avait fait une ovariectomie unilatérale : *depuis cette opération les règles étaient peu abondantes, duraient un à deux jours au maximum.* En même temps l'obésité apparaissait.

Quelques jours avant notre traitement, *la malade pesait 85 kilos. Apparition d'un point douloureux dans le bas-ventre, au niveau du deuxième ovaire, augmentant d'intensité quelques jours avant les règles.*

Depuis son opération notre malade était devenue nerveuse, émotive ; souvent accès de désespoir, crises de larmes qui

avaient nécessité un repos absolu. Ces symptômes réapparaissant nous avons décidé de la soumettre aux injections de folliculine.

Quelques jours avant l'apparition des règles nous commençons nos injections :

Le 8 novembre 1929 nous injectons 20 unités.

Le 9 novembre 1929 id. id.

Le 10 novembre 1929 id. id.

Les règles apparaissent le 9, avec deux jours d'avance. Pas de modification quant à l'abondance. Nous injectons, le 10, deux ampoules d'Hormovarine pour augmenter l'intensité de l'écoulement. Mais celui-ci reste le même. Cependant les douleurs ont disparu à la grande joie de la malade qui ne s'est pas aperçue de l'apparition de ses règles.

Le 30 octobre la malade pèse 83 kilos 500, *donc amaigrissement de 1 kilo 200.*

Le mois suivant nous recommençons nos injections :

Du 1^{er} décembre 1929 au 4 inclus nous injectons 10 unités.

Le 5 décembre nous injectons 20 unités.

Les règles apparaissent le 5. Pas de douleurs, très abondantes : elles durent près de cinq jours, rouges. Le point douloureux semble avoir complètement disparu. *Le 15 décembre la malade se pèse : 80 kilos. Amaigrissement de 5 kilos en deux mois.* La malade a retrouvé sa tranquillité et même sa gaieté. Elle se sent plus à l'aise, plus heureuse et, nous dit-elle, il lui semble ne jamais avoir été malade.

Les règles apparaissent le 30 avec la même amélioration.

OBSERVATION N° 8

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme F... Cette malade, âgée de 45 ans, en ménopause depuis quatre ans, vient nous consulter pour douleurs dans la fosse iliaque gauche. *Femme très inquiète, très nerveuse,* se croyant atteinte de toutes les maladies, nous suppliant de la guérir. Pertes blanches depuis son enfance, deux enfants vivants, une fausse-couche il y a vingt ans.

Au toucher, un utérus de consistance et de volume normal. Les culs-de-sac sont libres, le gauche est légèrement

douloureux. Au spéculum : pertes fétides recouvrant un col légèrement ulcéré. Ces symptômes nous semblent uniquement dus à la ménopause. Nous mettons notre malade au traitement par l'Hormovarine.

Nous commençons nos injections le 18 octobre 1929 et, pendant douze jours, nous injectons chaque jour 10 unités d'Hormovarine, soit une ampoule.

Nous laissons reposer notre malade. Nous recommençons le mois suivant.

Le 20 novembre 1929 : pendant neuf jours nous injectons 10 unités par jour. L'inquiétude de la malade a cessé ; elle se sent bien, alerte, heureuse. Les pertes blanches ont complètement disparues.

En même temps cette femme, qui a l'impression de rajeunissement, redevient coquette et nous demande de faire disparaître son double menton.

OBSERVATION N° 9

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme X..., âgée de 45 ans, vient nous consulter pour fatigue générale, asthénie et dépression nerveuse. Réglée à l'âge de 14 ans, légère dysménorrhée avant son mariage. Un enfant âgé de 17 ans. Après son mariage les menstruations étaient plus régulières, abondantes et indolores. Depuis cinq ans, elles sont diminuées, plus espacées et apparaissent avec de grandes irrégularités.

Ces derniers temps, la malade se plaint de céphalée, de perte d'appétit, de sommeil et de vomissements très abondants apparaissant le matin à jeun. Elle a constamment la sensation d'une poussée congestive, d'une bouffée de sang qui lui monte à la tête : d'une « bouffée de chaleur ». Elle est souvent prise d'étourdissements, croit tomber, s'arrête dans ses occupations et cherche à respirer un peu d'air car elle sent qu'elle étouffe ; en même temps sa mémoire l'inquiète : *elle oublie tout, même les choses les plus récentes*. Son caractère est très modifié, très irritable ; elle est impatiente, énervée, souvent de méchante humeur, ou bien triste, mélancolique, allant jusqu'aux idées de suicide. Un médecin, consulté, ordonne des toni-cardiaques, le repos et le changement

d'air. Malgré ce traitement les symptômes ne font que s'accroître.

A l'examen nous nous trouvons en présence d'une femme en prise avec les premiers symptômes de la ménopause. Nous sommes frappés par le développement exagéré de son cou et le palper nous permet de mettre en évidence une hypertrophie du corps thyroïde. La malade elle-même s'est aperçue de l'augmentation du volume de son cou. Les menstruations n'ont pas cessé d'apparaître, mais elles se font plus rares et l'écoulement sanguin moins abondant : une journée environ tous les trente-cinq à quarante jours.

Nous décidons de lui faire suivre un traitement par l'Homovarine Byla. Nous lui injectons douze ampoules par mois, douze jours avant l'apparition présumée des règles, soit 10 unités par jour. Ce traitement dure depuis bientôt un an. Dès les premières injections, la malade a éprouvé une sensation de bien-être absolu. *Les céphalées, vomissements, troubles nerveux, ont disparu. Les règles, cependant, ne sont pas plus régulières ni plus abondantes* : elles apparaissent quelquefois à jour fixe et durent trois à quatre jours, mais ceci est bien inconstant.

Actuellement, l'amélioration de l'état général persiste. L'appétit et le sommeil sont revenus, plus de troubles moteurs, ni de vomissements. *A noter également, malgré une augmentation du poids, une véritable fonte des tissus* ; la malade nous dit elle-même qu'elle se sent plus légère et a l'impression d'être moins « soufflée ». De plus, nous avons observé une diminution considérable de la thyroïde qui semble avoir repris son volume normal.

OBSERVATION N° 10

(Due à l'obligeance de M. le Professeur HOUEL)

Mme B... J..., jeune femme de 30 ans, pesant 78 kilos, vient nous consulter, en juin 1929, *parce qu'elle n'a plus ses règles depuis six mois.*

Mariée il y a dix-huit mois. Réglée pour la première fois à l'âge de 14 ans 1/2. Règles régulières jusqu'au mariage ; à noter une seule fois une aménorrhée de trois mois. A beaucoup grossi depuis la suppression de ses règles.

A l'examen on ne trouve aucun signe de grossesse ; utérus infantile avec col dur.

Pendant trois mois nous lui faisons douze injections d'Hormovarine par mois.

En juillet les règles réapparaissent. Elles sont depuis très régulières. De plus, amaigrissement de huit kilos.

OBSERVATION N° 11

(Due à l'obligeance de M. le Professeur HOUEL)

Mme A..., jeune femme de 24 ans. Mariée à l'âge de 21 ans. Une grossesse avec un enfant vivant de 28 mois. A beaucoup grossi pendant l'allaitement : 76 kilos. *Depuis son accouchement, aménorrhée à peu près complète* (quelques gouttes de sang tous les trois mois). Aucun signe de grossesse.

On lui fait cinq séries d'injections d'Hormovarine à raison de six par mois. Voici les résultats obtenus :

Amaigrissement de 6 kilos.

Les deux premiers mois du traitement, règles abondantes : deux jours.

Le troisième mois du traitement, règles qui durent un jour.

Le quatrième mois du traitement, règles qui durent un jour.

Le cinquième mois du traitement, règles qui durent deux jours.

La malade n'a plus été revue depuis cette époque.

OBSERVATION N° 12

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme E..., jeune femme de 32 ans, vient nous consulter pour *absence de règles depuis cinq mois* ; cette aménorrhée s'est faite insensiblement, les règles diminuant d'abondance depuis deux ans.

On commence le traitement par l'Hormovarine : huit ampoules par mois. Il est suivi pendant trois mois.

Les règles reviennent après le deuxième mois. Depuis, *menstruations régulières et bon état général.*

OBSERVATION N° 13

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme B..., âgée de 38 ans, *pèse 97 kilos. Règles absentes depuis deux ans*, de plus troubles circulatoires s'accompagnant de dyspnée et de vertiges.

Pendant cinq mois on lui fait douze injections d'Hormovarine par mois.

Les troubles circulatoires ont été très atténués, l'état général est bon : amaigrissement de cinq kilos.

Aucun résultat du côté des règles.

OBSERVATION N° 14

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme R..., âgée de 28 ans, *n'a plus vu ses règles depuis trois mois. A grossi de quatre kilos. Ventre ballonné.*

A l'examen on ne trouve aucun signe de grossesse.

On fait huit injections d'Hormovarine par mois pendant trois mois.

Les règles sont revenues et régulièrement dès le deuxième mois. La malade a reperdu les quatre kilos.

OBSERVATION N° 15

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme P... R..., jeune femme de 28 ans, présentant des règles très peu abondantes, *ayant presque disparu depuis un an ;* durée de un jour à peine par mois. En même temps, augmentation assez sensible du poids : *dix kilos.*

Pendant quatre mois la malade reçoit huit ampoules d'Hormovarine par mois.

Retour à l'état normal des règles après le quatrième mois. De plus, perte de poids de sept kilos.

OBSERVATION N° 16

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme A..., jeune femme de 30 ans, très mal réglée, présente depuis deux ans des retards fréquents et une grande irrégularité dans ses menstruations. Poids très élevé : *103 kilos.*

Depuis deux mois absence complète de règles.

Nous lui faisons subir quatre séries de douze ampoules d'Hormovarine.

Les règles réapparaissent au bout du deuxième mois, en même temps que le poids tombe à 98 kilos 200.

OBSERVATION N° 17

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme V..., âgée de 40 ans, présente des retards presque constants dans ses menstruations depuis cinq mois. Depuis plus d'un mois les règles n'ont pas apparu. Aucun signe de grossesse, mais état de surexcitation nerveuse.

Nous lui faisons suivre un traitement par la folliculine. Pendant quatre mois on lui injecte neuf ampoules par mois.

Les règles ont réapparu, normalement, en même temps que l'état nerveux a subi une nette amélioration.

OBSERVATION N° 18

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme P..., âgée de 19 ans, présente des règles très irrégulières avec nombreux retards. De plus, dépression nerveuse avec neurasthénie et tics.

On lui fait subir un traitement par la folliculine. Pendant quatre mois elle reçoit six ampoules par mois d'Hormovarine.

Les règles sont régulières et l'état nerveux s'en trouve très amélioré.

OBSERVATION N° 19

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme M... Cette malade, âgée de 25 ans, n'a plus vu ses règles depuis quatre mois. Elle présente des douleurs abdominales sans lésion constatable. Pas de signe d'anémie.

A l'examen nous ne trouvons aucun signe de grossesse.

Pendant trois mois nous lui injectons de l'Hormovarine à raison de neuf ampoules par mois.

Les règles réapparaissent vers le troisième mois du traitement. Elles sont régulières depuis.

OBSERVATION N° 20

(Due à l'obligeance de M. le Docteur POUGET)

Mme N..., âgée de 34 ans, ayant deux enfants bien portants, fait en 1927 un avortement de 2 mois 1/2 qui a nécessité un curettage.

Un an après cet accident, en septembre 1928, la malade voit son ventre augmenter de volume. *Les règles ont cessé d'apparaître depuis sept mois environ.*

A l'examen on ne constate aucun signe de grossesse.

C'est alors qu'on est amené à pratiquer une série de piqûres d'Hormovarine du 1^{er} au 8 avril.

Le 8 avril apparition des règles, très abondantes, qui durent huit jours.

On pratique à nouveau une deuxième série de piqûres dans le courant du mois de mai.

Depuis cette époque les règles sont très régulières et abondantes.

OBSERVATION N° 21 (inérite et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur STÉFANOPOLI)

Mlle G..., 28 ans. Régulée à 12 ans. *Depuis cinq ans les menstrues diminuent insensiblement pour ne plus se manifester que sous forme d'une tâche et disparaître complètement.* La malade présente des troubles très nets d'insuffisance thyro-ovarienne.

Traitement : Extraits pluriglandulaires injectables et thyroïde per os pendant trois mois. On remplace les pluriglandulaires par l'Hormovarine tout en continuant l'extrait thyroïdien.

Deux mois après on constate un retour de menstruation peu abondant, mais qui se manifeste plus normalement de mois en mois. Les trois premiers mois on a injecté douze ampoules, les mois suivants six.

OBSERVATION N° 22 (inérite et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur STÉFANOPOLI)

Mlle M..., âgée de 18 ans. Régulée à 13 ans et normalement jusqu'il y a deux ans ; à cette époque, au cours d'une

typhoïde, grave congestion du sommet droit avec légère hémoptysie. *Pendant six mois les menstrues n'apparaissent pas, leur date en est marquée par une reprise des hémoptysies qui se manifestent périodiquement.*

Les examens clinique, radiologique et bactériologique sont négatifs au point de vue bacilliose.

Traitement : Hormovarine, six ampoules par mois, Hépatrol et Hémostonine. Au bout de trois mois résultat parfait : *les menstrues se rétablissent normalement et définitivement.* Plus d'hémoptysies vicariantes.

OBSERVATION N° 23 (*Presse Médicale*, nov. 1927)

(MM. les Docteurs BROUHA et SIMONNET)

B..., 31 ans. Ovariectomie double à l'âge de 24 ans, suivie d'une greffe ovarienne intramammaire qui a maintenu la menstruation normale pendant deux ans. Puis résorption du greffon et aménorrhée totale. Depuis ce moment, l'état général s'est fortement altéré : nervosité exagérée, insomnies tenaces, sensations d'étouffement et bouffées de chaleur qui forcent la malade à interrompre son travail.

L'examen gynécologique, pratiqué le 15 janvier 1927, révèle un utérus tout petit, dur, peu mobile. Le traitement débute par une série d'injections quotidiennes de folliculine de 10 unités. Après trente injections, l'état général est nettement amélioré. Disparition complète des bouffées de chaleur, sommeil calme, diminution de la nervosité et de la fatigue; l'appétit redevient normal. Après un arrêt de huit jours, reprise des injections quotidiennes pendant vingt jours. A la fin de cette nouvelle série, le résultat obtenu se maintient. Nouveau repos de huit jours et nouvelle série. Au cours de cette série la malade accuse une sensation de pesanteur dans le bas-ventre, symptômes subjectifs, analogues à ceux qui précédaient l'apparition de la menstruation, picotements et sensation de turgescence des seins qui sont nettement augmentés de volume. L'examen gynécologique montre que l'utérus a perdu sa consistance ligneuse du début et qu'il est légèrement hypertrophié. Le traitement est poursuivi de la même manière pendant les deux mois suivants, avec, à la fin de chaque série, l'apparition des mêmes symptômes subjectifs et de turgescence mammaire.

Au mois de juillet 1927, après dix injections, la turgescence mammaire et les symptômes de pesanteur abdominale réapparaissent. Le traitement est interrompu après la quinzième injection parce que la malade présente un écoulement utérin sanguinolent qui dure vingt-quatre heures et qui rappelle les menstruations obtenues après l'opération, lorsque la greffe exerçait encore son influence. A la fin de cet écoulement on ne constate pas de modifications appréciables du volume utérin depuis l'examen pratiqué en avril. Traitement interrompu de juillet à octobre.

Etat actuel de la malade : retour des bouffées de chaleur, de l'insomnie, état général déficient.

OBSERVATION N° 24 (inéдите et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur FULCONIS)

Mme M..., âgée de 45 ans, présente depuis quelques temps des signes de ménopause : troubles sympathiques, suppression des menstrues, *apparition d'hémorragies importantes*, rebelles à la thérapeutique d'usage.

On fait une série de six injections d'Hormovarine Byla. *Les hémorragies cessent pour ne plus réapparaître.*

Cette amélioration persiste depuis six mois. Actuellement l'état général est excellent.

OBSERVATION N° 25 (inéдите et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur FULCONIS)

Mme C..., âgée de 28 ans, vient nous consulter pour obésité, règles douloureuses et irrégulières. Depuis quatre mois ses règles ont cessé d'apparaître.

A l'examen pas de signe de grossesse, réaction de Zondek et Aschheim négative.

Nous soumettons la malade au traitement par la *folliculine*. *Les règles réapparaissent.*

Actuellement les menstrues sont régulières et indolores, de plus *léger amaigrissement*.

OBSERVATION N° 26 (inédite et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur A. GUÉDJ)

Mlle X..., âgée de 15 ans. Présente des stigmates d'hérédosyphilis : pas réglée, taille petite, chétive, maigre, anémiée, etc...

On institue un traitement spécifique auquel on associe des injections d'Hormovarine. *Les règles apparaissent* et les troubles s'atténuent. Amélioration de l'état général.

2 — Dysménorrhée

C'est un syndrome clinique fréquemment rencontré : de nombreuses femmes, en effet, éprouvent au moment de leurs règles des douleurs abdominales atroces, des tiraillements pénibles dans les lombes, de la céphalée vive, tenace, obligeant même certaines d'entre elles à observer le repos absolu. Ces douleurs varient d'une femme à l'autre : tantôt elles précèdent de quelques jours ou de quelques heures l'apparition des règles et s'atténuent dès que l'écoulement sanguin se produit, tantôt elles apparaissent avec lui et persistent pendant toute la durée de la menstruation. La dysménorrhée peut se manifester à une époque quelconque de la vie génitale ; mais elle est plus fréquente dans les années qui suivent la puberté.

Nous connaissons ses origines multiples : les lésions ovariennes consécutives à une salpingo-ovarite, l'utérus infantile, la sténose de l'orifice cervico-utérin, la chloroanémie, la fatigue sont autant de causes prédisposantes.

Au cours de ses interventions nombreuses, COTTE a souvent constaté l'existence de lésions ovariennes (petits kystes dermoïdes, ovarite scléro-kystique, endomètreiome) ou utérines (adénomyome des cornes) ; cet auteur pense que la *dysménorrhée relève avant tout et presque toujours de causes locales* ; les causes générales n'agiraient que par les lésions utéro-annexielles ou nerveuses qu'elles entraînent. Les dysménorrhéiques sont très souvent filles d'ar-

thritiques, on trouve quelquefois chez elles des stigmates de neuro-arthritisme. L'intoxication alimentaire, la constipation, l'appendicite chronique peuvent par leur action toxique sur le follicule déterminer de la dysménorrhée.

Il existe une autre dysménorrhée à gros facteur nerveux, présentant tout un cortège de symptômes locaux et généraux qui traduit l'hyperesthésie des plexus pelviens ou extra-génitaux : elle est caractérisée par une migraine violente, de l'agitation, de la dépression, des bouffées de chaleur, des vertiges, des palpitations.

Parfois certaines femmes éliminent avec leurs règles des produits membraneux d'aspect et de nature variables : c'est la *dysménorrhée membraneuse*. MORGAGNI l'avait signalée en 1760. Les produits expulsés se présentent quelquefois sous forme de lambeaux ou encore sous la forme intacte de la cavité utérine ; à l'examen microscopique de ces membranes, on les trouve constituées soit par des caillots sanguins, soit par des cellules de la muqueuse utérine.

Nous ne ferons que citer les dysménorrhées de cause mécanique telles que les déviations utérines, les flexions dues à des tumeurs faisant obstacle à l'écoulement sanguin.

Les auteurs ne sont pas tous d'accord sur l'étiologie de la dysménorrhée. Pour les anciens gynécologues elle n'était qu'un trouble d'ordre purement mécanique. On admet aujourd'hui qu'elle est due, d'une part, à une irritation des filets nerveux de l'appareil génital et, d'autre part, à un trouble des glandes à sécrétion interne.

Nous avons traité de nombreux cas de dysménorrhée par la folliculine. Nous avons obtenu

d'excellents résultats et ceci n'est pas pour nous surprendre, car :

Par la congestion intense que l'hormone ovarienne entraîne au niveau de l'utérus, par les contractions multiples auxquelles elle le soumet, elle distend ses fibres musculaires, assouplit ses parois et augmente la surface de sa cavité, d'où son action sur la dysménorrhée utérine.

D'autre part, BROUHA et SIMONNET ont démontré que, sans avoir une action directe sur l'ovaire, la folliculine peut cependant influencer son cycle par l'intermédiaire de l'utérus.

Enfin, son action bienfaisante se retrouve encore dans les dysménorrhées nerveuses, car comme l'a dit GUGGISBERG : « *L'influence endocrine de l'ovaire sur le système nerveux sympathique découle exclusivement de l'appareil folliculaire.* »

OBSERVATION N° 27 (inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur SIRJEAN)

Mlle R... D..., âgée de 38 ans. Régée pour la première fois à 15 ans. Règles régulières jusqu'à l'âge de 30 ans. Pas de sensation de pesanteur abdominale, ni de troubles vasomoteurs. Le sang est rouge, assez abondant et l'écoulement persiste six jours.

A l'âge de 30 ans, certains troubles apparaissent qui vont s'accroître jusqu'à l'époque où nous commencerons les injections de folliculine. Les règles avancent de six jours chaque mois, elles s'annoncent par de la *céphalée, des vertiges, des bouffées de chaleur* ; enfin, par une sensation de pesanteur dans le bas-ventre. La malade se sent lourde, mal à l'aise. Le sang est pâle : l'écoulement dure deux jours et la quantité perdue est très minime. Adiposité notable.

Durant les mois de septembre et octobre 1929, l'administration d'extraits d'ovaire, sous forme de cachets, demeure sans effet.

Au cours du mois de novembre de la même année, durant les huit jours qui précèdent l'époque présumée des règles, nous faisons une série de piqûres d'Hormovarine : dix unités par jour pendant quatre jours, puis vingt unités par jour les trois jours suivants. Les règles apparaissent le lendemain de la dernière injection avec cinq jours de retard au lieu de six. Le sang est un peu moins pâle et l'écoulement persiste pendant trois jours.

Notons l'absence des signes prémonitoires qui n'avaient jamais fait défaut depuis huit ans. La malade insiste sur la sensation de bien-être qu'elle éprouve.

Le mois suivant les règles apparaissent le 3 janvier. Les signes prémonitoires sont encore absents. La durée des règles et la quantité de sang perdu sont redevenues ce qu'elles étaient avant tout traitement par la folliculine : le sang est cependant plus rouge.

Du 23 au 27 janvier nous injectons vingt unités par jour. L'amélioration précédemment observée se manifeste. *Notons une perte de poids de deux kilos depuis le début du traitement.*

Pendant neuf mois nous cessons le traitement. La malade revient nous voir en novembre. Nous apprenons que l'irrégularité et la durée des règles demeurent ce qu'elles étaient avant les injections d'Hormovarine ; le sang est cependant plus rouge. La sensation de pesanteur dans le bas-ventre est réapparue depuis deux mois, ainsi que les bouffées de chaleur. Augmentation du poids et malaises. La malade est décidée à poursuivre le mois prochain le traitement interrompu trop précocement.

En résumé, le traitement par la folliculine *n'a pas exercé d'influence notable sur l'irrégularité des règles et leur durée ; mais il a considérablement amélioré l'état général de cette jeune femme* : disparition de la céphalée, des vertiges, des bouffées de chaleur, de la sensation de pesanteur abdominale et semble avoir eu une légère action sur son obésité.

OBSERVATION N° 28

(Due à l'obligeance de Mme COUDERC)

Mme P..., âgée de 22 ans, primipare, présente des règles peu abondantes, irrégulières, légèrement douloureuses, apparaissant avec de fréquents retards, depuis la naissance de son enfant remontant à un an.

Deux séries de piqûres d'Hormovarine ont suffi pour rendre *les règles abondantes, régulières et indolores*.

OBSERVATION N° 29

(Due à l'obligeance de Mme COUDERC)

Mme C... vient nous consulter pour règles douloureuses, irrégulières et peu abondantes.

On pratique un traitement par l'Hormovarine.

L'amélioration ne tarde pas à se manifester ; les règles apparaissent à date fixe sans trop de retard, rouges, abondantes, indolores.

OBSERVATION N° 30

(Due à l'obligeance de M. le Docteur SESINI)

Mme X..., âgée de 45 ans, nullipare, sans antécédents génitaux, présente des règles peu abondantes, d'une durée de deux jours. Il y a lieu de signaler une grosse adipose

et des troubles circulatoires remontant à un an, avec douleurs dans les membres inférieurs. On pratique alors un traitement par l'Hormovarine : six jours avant la date présumée des règles on fait deux injections d'Hormovarine par jour.

Au point de vue général on n'a pas constaté d'amélioration, mais les règles sont devenues plus régulières et plus abondantes.

OBSERVATION N° 31

(Due à l'obligeance de M. le Docteur SESINI)

Mme X..., âgée de 42 ans, sans antécédents génitaux, vient nous consulter pour règles toujours très douloureuses.

Depuis deux ans environ, la dysménorrhée s'accuse de plus en plus ; les pertes sanguines durent un jour environ et sont suivies de phénomènes généraux très accusés : lassitude, vomissements, vertiges, douleurs pelviennes.

On lui fait suivre un traitement par la *folliculine* : six jours avant la date présumée des règles on en injecte deux ampoules par jour. On pratique en même temps un massage abdominal matin et soir. *Depuis ce traitement les règles durent trois à quatre jours et ne sont accompagnées d'aucun phénomène dysménorrhéique.*

OBSERVATION N° 32

(Due à l'obligeance de M. le Docteur CHICHE)

Mlle X..., âgée de 22 ans, a toujours présenté des règles irrégulières, très douloureuses, très peu abondantes et survenant deux fois par mois.

On injecte, en l'espace de deux mois, douze ampoules d'Hormovarine.

Les règles deviennent plus abondantes, indolores, plus régulières et apparaissent tous les mois.

OBSERVATION N° 33

(Due à l'obligeance de Mme CASTET)

Mlle G..., âgée de 18 ans, présente depuis l'âge de 13 ans (date de l'apparition des règles) de la dysménorrhée. Elle

est très irrégulièrement réglée : tous les quatre à six mois environ.

On pratique cinq séries de piqûres d'Hormovarine.

Première série : du 6 au 17 mai, six piqûres.

Deuxième série : le 14 juin, les règles apparaissent le 16 juin.

Troisième série : du 1^{er} au 10 juillet, six injections ; le 22 juillet, apparition des règles.

Quatrième série : du 1^{er} au 13 août, six injections ; les règles se déclenchent le 11 septembre.

Cinquième série : du 1^{er} au 7 octobre, cinq injections ; le 9 octobre, règles.

Depuis ces cinq séries de piqûres la *malade est normalement réglée ; son poids est passé de 88 à 85 kilos.*

OBSERVATION N° 34

(Due à l'obligeance de M. le Professeur HOUEL)

Mme X..., jeune femme âgée de 25 ans, réglée pour la première fois à l'âge de 14 ans 1/2. Les règles étaient régulières, apparaissaient tous les mois avec quatre à cinq jours d'avance et duraient quatre jours.

Mariée à l'âge de 19 ans 1/2, elle présente depuis cette époque *des menstruations très diminuées (un jour de durée)*. On trouve au toucher un utérus infantile en antéversion avec un col perméable.

Nous commençons les injections d'Hormovarine ; le premier mois on injecte six ampoules dix jours avant les règles. Celles-ci apparaissent à époque fixe, persistent trois jours : *le sang est plus rouge.*

Le mois suivant au toucher l'utérus paraît plus gros, toujours en antéversion ; on cesse les injections d'Hormovarine ; les règles durent deux jours.

Pendant deux autres mois consécutifs on continue les injections d'Hormovarine, à raison de douze ampoules par mois ; *les règles durent trois jours*, l'utérus conserve le même volume.

OBSERVATION N° 35

(Due à l'obligeance de M. le Professeur HOUEL)

Mlle B... A..., âgée de 15 ans, vient nous consulter pour *règles irrégulières et peu abondantes* ; se plaint également de *crises de dyspnée* et présente un *œdème des membres inférieurs*. Au début du mois de février, cette jeune fille pesait 74 kilos, poids très élevé pour sa taille moyenne : 1 m. 58. Sa tension artérielle était de 16-9. Rien à l'examen des urines.

Nous commençons un traitement par l'Hormovarine Byla ; nous faisons six injections de une ampoule par mois pendant trois mois.

Le 5 mai 1928 la jeune fille a *maigri de dix kilos*. Les *règles apparaissent régulièrement* depuis deux mois et assez abondantes ; durée de trois jours.

Au mois d'octobre 1928, après un traitement continu par l'Hormovarine, le *poids est tombé à 62 kilos*. Les *règles sont toujours régulières*, l'*état général satisfaisant*.

OBSERVATION N° 36

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mlle M... P... vient nous consulter pour retards fréquents dans ses menstruations qui sont très douloureuses.

Les douleurs ont un point de départ ovarien avec irradiation dans tout l'abdomen. De plus elles s'accompagnent de troubles sympathiques, accès de désespoir, crises nerveuses, etc...

Nous entreprenons un traitement par l'Hormovarine Byla : dix jours avant la date présumée des règles nous commençons les injections, 10 unités par jour. Les règles apparaissent avec deux jours de retard sans manifestation douloureuse. La malade ne ressent que quelques petits tiraillements dans le bas-ventre très supportables.

Le mois suivant nous recommençons les injections en observant la même méthode. Les résultats obtenus sont aussi satisfaisants.

Actuellement la malade présente des règles non douloureuses et sans retard.

OBSERVATION N° 37

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

J. bent M... entre à l'hôpital pour douleurs atroces qui apparaissent quelques jours avant l'écoulement sanguin.

Nous sommes amenés à pratiquer un traitement par l'Hormovarine.

Du 18 au 20 octobre nous en injectons chaque jour 20 unités.

Les règles apparaissent quatre jours après la dernière injection ; elles sont très rouges, indolores, et durent cinq jours.

Le mois suivant nous répétons nos injections : du 20 au 23 novembre la malade reçoit 20 unités par jour. *Les règles apparaissent le 26 novembre toujours indolores.*

OBSERVATION N° 38

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mlle R... B... Cette jeune fille, âgée de 20 ans, présente des règles très irrégulières, peu abondantes, durant deux ou trois jours, excessivement douloureuses. Elles apparaissent avec une moyenne de quinze jours de retard, souvent davantage. Les douleurs se manifestent deux à trois jours avant l'écoulement sanguin.

Nous commençons nos injections quelques jours avant l'époque des règles.

Du 30 octobre 1929 au 7 novembre inclus nous injectons chaque jour 20 unités d'Hormovarine Byla. Nous cessons nos injections le 7 novembre ; les règles n'apparaissent que le 13 du même mois avec neuf jours de retard ; *elles sont très abondantes, indolores aux dires de la malade.*

OBSERVATION N° 39

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Kh. H. bent L..., 23 ans. La malade vient nous consulter parce qu'elle présente des règles régulières mais excessivement douloureuses, s'accompagnant de vomissements abondants, avec troubles divers : fatigue générale et ceci pendant

quatre jours. Depuis son mariage, pertes blanches abondantes, non fétides. Depuis quelques jours elle éprouve des douleurs lombaires et abdominales ; ces symptômes s'exagèrent ces deux dernières semaines ; la température est assez élevée. Pas de constipation, ni de troubles de la miction.

A l'examen nous trouvons un petit col conique. L'utérus est mobile, dur, en position normale. Rien à signaler du côté des annexes ; cependant, à droite, l'ovaire est perceptible. Au spéculum rien de particulier. Nous faisons un frottis de mucus prélevé au niveau du col : présence de diplocoques à gram positif, de staphylocoques et de pneumobacilles ; pas de gonocoques.

Nous décidons de traiter la malade par la *folliculine*. Trois jours avant l'apparition des règles, c'est-à-dire le 30 octobre 1929, nous commençons nos injections :

Le 30 octobre 1929 nous injectons 20 unités (deux ampoules).

Le 31 novembre 1929 nous injectons 20 unités (deux ampoules).

Le 1^{er} novembre les règles apparaissent. A la grande stupefaction de la malade, *elles ne sont pas du tout douloureuses* et l'écoulement a été très abondant. Sur sa demande nous lui injectons ce jour-là 10 unités d'Hormovarine (une ampoule).

Le mois suivant, trois jours avant les règles, nous recommençons nos injections :

Le 25 novembre 1929 nous injectons 20 unités.

Le 26 novembre 1929 id. id.

Le 27 novembre 1929 id. id.

Le 27 les règles apparaissent sans douleurs et coulent toujours aussi abondamment.

Le 28 novembre 1929 nous injectons 10 unités pour augmenter l'intensité et la durée de l'écoulement.

La malade est toujours en traitement.

OBSERVATION N° 40

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme G... E... Cette malade, âgée de 23 ans, atteinte d'obésité très marquée, vient à la consultation de gynécologie pour

règles douloureuses et peu abondantes. Elle a été réglée pour la première fois à l'âge de 13 ans. Les règles étaient alors normales et indolores. Elle se marie à l'âge de 18 ans, a deux enfants vivants et bien portants. Deux ans après son dernier accouchement (1925) *les règles sont peu abondantes, irrégulières* (quinze à trente jours de retard), des douleurs lombaires insupportables apparaissent et obligent la malade à garder le lit.

A l'examen, nous trouvons un utérus de volume normal, bien situé. Pas d'annexes douloureuses, ulcération du col.

Nous décidons de lui injecter de l'Hormovarine Byla. Quatre ou cinq jours avant l'apparition des règles nous commençons nos injections.

Du 21 octobre 1929 au 25 inclus nous injectons 20 unités par jour.

Les règles apparaissent le 25 avec un seul jour de retard. Les douleurs ne se sont pas manifestées et l'écoulement a été plus abondant. *Disparition de tous les symptômes sympathiques pendant la durée des règles.*

Le mois suivant nous opérons de la même façon :

Du 18 novembre 1929 au 27 inclus nous injectons 20 unités par jour.

Les règles apparaissent le 28 très abondantes et toujours sans douleurs. En décembre, pas de traitement. Les règles apparaissent le 3 janvier avec six jours de retard, elles sont très abondantes et indolores. *A noter un amaigrissement de un kilo en un mois.* La mise en observation continue.

OBSERVATION N° 41

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Aïcha ben S..., malade âgée de 22 ans, vient à la consultation pour douleurs dans le bas-ventre et règles douloureuses. Réglée pour la première fois à 16 ans ; les règles étaient alors normales, indolores. Depuis son mariage, les menstrues deviennent irrégulières, très peu abondantes ; des douleurs abdominales insupportables apparaissent et se manifestent, surtout quelques jours avant les règles pour augmenter d'intensité pendant l'écoulement. En même temps, pertes jaunâtres très abondantes. Au toucher, nous trouvons

une rétroversion complète de l'utérus. Rien à signaler du côté du col, mais des pertes glaireuses. Nous faisons un examen de ces pertes : nous trouvons de nombreux bacilles, mais pas de gonocoques. Nous plaçons des tampons glycélinés et faisons du vaccin.

Depuis le mois de mars 1929 la malade n'a pas vu ses règles.

Nous décidons de lui faire suivre un traitement par l'Hormovarine. Trois jours avant la date présumée des règles nous commençons nos injections :

Le 27 mai 1929 nous injectons 20 unités.

Le 28 mai 1929 id. id.

Le 29 mai 1929 id. id.

Les règles apparaissent le 30 mai et durent cinq jours. Les règles précédentes étaient jaunâtres et duraient deux jours, celles-ci sont rouges, très abondantes. La malade, inquiète et peu habituée à perdre aussi abondamment, nous demande d'intervenir pour arrêter l'écoulement sanguin, ce que nous nous abstenons de faire.

Le mois suivant nous recommençons :

Le 28 juin 1929 nous injectons 20 unités.

Le 29 juin 1929 id. id.

Les règles apparaissent le 30 juin au matin : elles sont rouges et durent quatre jours. Il est fort possible que le cas de cette malade se soit définitivement amélioré car nous ne la voyons plus à la consultation.

OBSERVATION N° 42

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme Ch... A..., malade âgée de 44 ans, vient à la consultation pour règles irrégulières, peu abondantes, une demi-journée environ, et pertes blanches abondantes à odeur sanieuse. Mariée à 21 ans, un enfant bien portant. Les dernières règles datent du 5 octobre 1929 ; elles s'accompagnaient de malaises, vomissements, douleurs et fatigue à type prémenstruel d'une durée de sept à huit jours.

Poids de la malade avant le traitement : 64 kilos 500.

A l'examen on trouve un utérus en anté-courbure, normal, mobile, légèrement dévié à droite ; rien aux annexes.

Au spéculum : forte ulcération du col avec de nombreux œufs de Naboth.

Nous commençons nos injections le 28 octobre 1929.

Du 28 octobre au 6 novembre 1929 nous injectons chaque jour 20 unités d'Hormovarine, nous cessons les injections le 6. Le 15 novembre 1929 les règles apparaissent (elles devaient apparaître le 6 novembre) avec six jours de retard. *Pas de vomissements, pas de douleurs*, quelques tiraillements dans le bas-ventre. L'écoulement semble plus abondant.

Le mois suivant nous recommençons les injections :

Le 16 novembre 1929 : 20 unités.

Le 17 novembre 1929 : 20 unités.

Les règles apparaissent, durent deux jours, pas de douleurs, ni de vomissements.

Le 22 décembre 1929 les règles apparaissent sans aucune injection ; elles sont très abondantes pendant trois jours : sang rouge foncé, pas de douleurs.

Poids actuel : 63 kilos.

OBSERVATION N° 43

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mlle J..., malade âgée de 25 ans, vient nous consulter pour règles abondantes, douloureuses, très irrégulières. Réglée pour la première fois à 12 ans. Règles normales pendant quelques années. Bientôt les règles apparaissent très irrégulièrement et deviennent douloureuses. *Depuis trois ou quatre ans les menstruations se manifestent tous les trente-cinq à quarante jours ; une fois, trois mois de retard.* Elles coulent très abondamment pendant plusieurs jours, prenant aux dires de la malade, *l'aspect de véritables hémorragies*. Les douleurs sont très violentes pendant l'écoulement ; elles se manifestent quelques jours avant son apparition et sont accompagnées de nombreux symptômes, lassitude, céphalée, etc...

Aucun traitement n'ayant encore été suivi, nous décidons d'injecter de la folliculine. Nous commençons nos injections quelques jours avant l'époque des règles.

Du 25 au 30 octobre 1929 inclus nous injectons 20 unités par jour.

Le 1^{er} novembre 1929 les règles apparaissent *indolores*. La malade n'a même pas ressenti les premiers symptômes ; *elle ne s'aperçoit pas de leur apparition*, de plus, et à son grand étonnement, *l'écoulement ne dure que quatre jours*. Ce mois-ci un jour seulement de retard.

Le mois suivant nous recommençons le traitement en observant la même technique.

Du 25 au 29 novembre 1929 nous injectons 20 unités par jour.

Le 30 les règles apparaissent normalement sans douleurs, ne durent que quatre jours à la grande satisfaction de la malade.

Au mois de décembre nous ne faisons pas d'injection, les règles apparaissent le 4 janvier, indolores, et ne durent que quatre jours.

Nous cessons les injections. L'amélioration persiste.

OBSERVATION N° 44

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mlle S... V... Cette jeune fille, âgée de 20 ans, vient nous consulter pour règles douloureuses et très irrégulières.

Les premières règles apparaissent à l'âge de 15 ans ; jusqu'à l'âge de 18 ans elles ont été normales, duraient quatre à cinq jours sans aucune douleur. *Depuis deux ans les règles deviennent très douloureuses et inconstantes* ; elles apparaissent tous les deux mois ; une fois, trois mois. Les règles durent quatre à cinq jours. Pendant tout l'écoulement, douleurs violentes. Huit à dix jours avant leur apparition, la malade souffre du ventre, se sent mal à l'aise. Rien de bien sérieux à signaler dans ses antécédents pathologiques : paludisme à l'âge de 5 ans, bronchite à 14 ans qui dure un mois ; les bronchites sont assez fréquentes. Malade un peu faible de constitution, pâle, exerçant un métier pénible. Les dernières règles datent du 1^{er} mai ; rien au mois de juin. Le 22 juillet, ne voyant rien, nous décidons de commencer notre traitement.

Le 22 juillet 1929 nous injectons 20 unités d'Hormovarine.

Du 23 au 27 juillet 1929 inclus nous injectons 20 unités par jour.

Les règles apparaissent le 27, durent cinq jours. La malade ne s'est pas aperçue de leur apparition et n'éprouve aucune douleur. Pas de symptôme désagréable. Le mois suivant nous recommençons nos injections.

Du 27 août au 30 inclus nous injectons 20 unités.

Nous cessons le 30 les injections. Le 7 septembre les règles apparaissent et durent quatre jours. Elles sont indolores.

Le mois suivant nous attendons que l'écoulement se produise. Il devait arriver le 5 octobre. Le 10 octobre, ne voyant rien, nous recommençons nos injections.

Du 10 au 15 octobre 1929 inclus nous injectons 20 unités par jour.

Nous cessons les injections ce jour-là. Les règles apparaissent le 24 octobre et durent cinq jours : *indolores*. Chez cette jeune fille nous avons pu calmer les douleurs occasionnées par la menstruation. Les règles apparaissent toujours avec du retard, mais ce retard est moins important depuis le traitement, à la grande satisfaction de la malade.

OBSERVATION N° 45

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mlle Y... T... Cette jeune fille, âgée de 19 ans, vient nous consulter pour règles douloureuses. Régliée à 12 ans. Les règles sont irrégulières jusqu'à l'âge de 16 ans, n'apparaissent que tous les deux mois environ, mais écoulement assez abondant et indolore. A 18 ans cette malade fait une pleurésie sèche ; elle garde le lit pendant deux mois environ. Depuis, les règles sont excessivement douloureuses, bien que régulières. Quelques jours avant leur apparition, *douleurs abdominales atroces*, obligeant la malade à appliquer des compresses humides chaudes sur l'abdomen ; en même temps, céphalée, nausées. Ces symptômes douloureux persistent jusqu'au dernier jour de l'écoulement, fatiguant la malade qui doit garder la chambre les deux premières journées.

Trois jours avant l'apparition des règles nous commençons nos injections :

Le 12 novembre 1929 nous injectons 20 unités.

Le 13 novembre 1929 nous injectons 20 unités.

Les règles apparaissent le 14 au matin, elles sont très abondantes et indolores, au grand étonnement de la malade. *Pas de symptômes précurseurs.* Elle peut continuer son travail pendant toute la durée de l'écoulement.

Les pertes sanguines sont très abondantes ce mois-là.

Au mois de décembre nous ne faisons pas d'injection. Les règles apparaissent, *mais excessivement douloureuses.* Les mêmes symptômes se manifestent et obligent la malade à garder le lit ; règles peu abondantes.

Nous décidons de continuer le traitement, encouragés par les résultats heureux obtenus au mois de novembre dernier.

OBSERVATION N° 46

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mlle J... G..., âgée de 19 ans. Réglée à l'âge de 15 ans, cette jeune fille a présenté depuis cette époque des règles irrégulières et douloureuses, apparaissant tous les quarante à quarante-cinq jours. Une vingtaine de jours environ avant l'écoulement sanguin, elle est prise de douleurs violentes siégeant au bas-ventre, ces douleurs persistent jusqu'à l'apparition du flux menstruel et augmentent d'intensité. *Pas d'antécédents héréditaires ; la mère et les sœurs ont toujours été bien réglées.* Cette jeune fille nous dit avoir consulté de nombreux médecins et avoir pris des extraits d'ovaires, entre autres de l'Agomensine Ciba et de l'Hemodactile, mais ceci sans aucun résultat.

Voici les dates de l'apparition des dernières menstruations :

Janvier 1928 : du 22 au 26.

Février : rien.

Mars : du 7 au 11.

Avril : du 27 au 30.

Mai : rien.

Juin : du 8 au 12.

Nous décidons d'injecter de la folliculine (Hormovarine Byla).

Nous commençons nos injections le 2 juillet 1928, c'est-à-dire vingt-quatre jours après les dernières règles. Nous injectons 60 unités d'Hormovarine (chaque ampoule étant de 10 unités) à raison de 20 unités par jour ; les règles apparaissent le 6 juillet au matin, soit le vingt-huitième jour. Elles durent quatre jours, pas de douleur.

Nous recommençons le 31 juillet dans les mêmes conditions. Nous faisons une première injection de 10 unités, puis les deux jours suivants nous injectons 20 unités par jour soit 50 unités ; les règles arrivent le 3 août au matin. *Les règles durent cinq jours, toujours sans douleur.*

En septembre nous décidons de ne faire aucune injection pour voir les résultats obtenus ; l'écoulement sanguin apparaît de lui-même sans aucune douleur, dans l'après-midi du 3 octobre, c'est-à-dire avec quatre jours de retard.

En octobre nous ne faisons toujours pas d'injection. Les règles arrivent le 2 novembre avec deux jours de retard.

La jeune fille a maigri de quatre kilos pendant le traitement.

Depuis le mois d'octobre 1928 jusqu'au mois de mars 1929, les règles apparaissent régulièrement et sans douleur tous les vingt-huit à trente jours. Au mois de mars, dix jours de retard, nous nous décidons à renouveler nos injections. En une seule fois nous injectons 30 unités-rat de folliculine, soit trois ampoules. Le lendemain de l'injection les règles réapparaissent et sont normales.

Très gros amaigrissement ces derniers mois.

OBSERVATION N° 47

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mlle X..., âgée de 20 ans, vient nous consulter pour règles douloureuses avec retards fréquents. Les douleurs apparaissent dans la région abdominale une dizaine de jours environ avant l'apparition des règles et s'accroissent jusqu'à l'écoulement sanguin ; en même temps, céphalée, vomissements, lassitude ; les retards sont fréquents, les règles apparaissent tous les quarante à quarante-cinq jours environ, quelquefois même tous les deux mois. Aucun antécédent pathologique ou héréditaire.

Nous faisons suivre à cette jeune fille un traitement par l'Hormovarine ; tous les mois nous lui injectons douze ampoules d'Hormovarine à raison de 10 unités par jour, douze jours avant la date présumée de la menstruation.

Le traitement a amélioré cette insuffisance ovarienne en calmant les douleurs et en faisant apparaître les règles à époque à peu près fixe.

Nous avons supprimé les injections depuis un an environ. *Actuellement l'amélioration persiste*, les règles surviennent avec quatre à cinq jours de retard, mais elles ne sont plus douloureuses et ne s'accompagnent plus de symptômes prémonitoires.

OBSERVATION N° 48 (inéдите et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur LAFFONT)

Mme X..., jeune femme de 27 ans. Deux mariages en six ans. Pas de grossesse. Vient nous consulter pour dysménorrhée. Malgré les traitements nombreux et divers, dilatation, extraits ovariens, agomensine, les règles ne durent qu'un jour par mois ; elles sont excessivement douloureuses et peu abondantes.

A l'examen gynécologique nous trouvons des organes génitaux normaux.

Nous faisons suivre à cette malade un traitement par l'Hormovarine. Dès les premières injections nous notons une petite avance dans l'apparition des règles. *Bientôt elles apparaissent à époque fixe* et très abondantes. Le traitement est suivi pendant deux mois. Trois mois après la dernière injection, les règles sont parfaites, durent cinq jours, sont abondantes et indolores.

OBSERVATION N° 49

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mlle S... J..., âgée de 18 ans, réglée à 12 ans, sans douleurs, présente souvent des retards depuis l'âge de 17 ans.

La durée des règles, qui était auparavant de cinq à six jours, diminue progressivement et se borne à une perte rouge assez faible d'une durée de deux à trois jours.

De juillet à décembre 1928, apparition d'une légère obésité, pendant que les règles diminuent encore et semblent avoir tendance à disparaître complètement.

Les différents traitements opothérapiques préconisés restent sans résultats. Nous pratiquons alors des injections de folliculine (Hormovarine Byla) : 10 unités par jour pendant les six premiers jours qui précèdent les règles.

Les premières règles qui suivent ce traitement apparaissent sans retard et avec abondance le premier et le deuxième jour. Le troisième jour elles disparaissent. On fait une deuxième série de piqûres en décembre 1928. Les deux premiers jours on injecte deux ampoules à la fois. Le troisième jour une ampoule. Les quatrième, cinquième et sixième jour, deux ampoules chaque jour. On injecte ainsi en tout 60 unités.

Les règles suivantes apparaissent avec un jour d'avance, sont abondantes et durent cinq jours. On constate cependant que le sang est pâle.

On pratique en janvier une troisième série de sept piqûres de deux ampoules par jour. En tout 140 unités.

Les règles suivantes font une légère apparition et ne durent qu'un jour. Le succès obtenu aux règles précédentes ne s'est pas renouvelé. *On constate, toutefois, une notable amélioration dans les troubles généraux : petits tics, nervosisme, particulièrement marqués pendant les périodes menstruelles.*

OBSERVATION N° 50

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mlle B... Cette jeune fille, âgée de 23 ans, vient nous consulter pour règles douloureuses, très irrégulières, survenant avec de nombreux retards de trois semaines à un mois et demi. Le poids a sensiblement augmenté, elle pèse 98 kilos malgré un régime sévèrement observé. Malgré tous les traitements opothérapiques auxquels elle fut soumise, aucune amélioration ne s'est fait sentir.

Nous décidons de lui injecter de la folliculine : elle reçoit une ampoule d'Hormovarine par jour, pendant dix jours, avant l'apparition des règles. Ce traitement dure cinq mois.

Nous avons observé chez cette malade une véritable fonte des tissus avec un amaigrissement considérable : *perte de 17 kilos.*

Les règles sont redevenues régulières et l'état général est excellent.

OBSERVATION N° 51

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mlle S... Cette jeune femme, âgée de 32 ans, présente depuis sa formation des menstruations irrégulières, excessivement douloureuses, apparaissant avec de fréquents retards : trois semaines environ. En même temps, sensation de malaises, nervosité intense.

A l'examen nous ne trouvons aucune lésion apparente.

Pendant cinq mois cette malade reçoit six ampoules d'Hormovarine par mois.

Les règles sont redevenues normales, régulières, indolores; elles apparaissent avec cinq à six jours de retard seulement. De plus, disparition complète des troubles nerveux.

OBSERVATION N° 52

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme S..., malade présentant des règles extrêmement irrégulières, aux retards fréquents. Les symptômes prémonitoires sont essentiellement nerveux, avec douleurs et surexcitation, rappelant les symptômes de ménopause avec céphalée, bouffées de chaleur, etc...

On commence un traitement par l'Hormovarine. La malade l'observe pendant quatre mois. Elle reçoit dix ampoules par mois.

Actuellement, *les règles sont régulières*, les symptômes douloureux très améliorés et le *nervosisme presque disparu*.

OBSERVATION N° 53 (inérite et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur FULCONIS)

Mme X..., âgée de 32 ans, deux grossesses normales, la dernière datant de cinq ans. A considérablement grossi

depuis son accouchement ; elle présente, de plus, des troubles dysménorrhéiques avec douleurs et irrégularité.

Nous lui faisons suivre un traitement par l'Hormovarine à raison d'une série de six injections par mois.

Actuellement il y a *régularisation des menstrues et perte de poids* à la grande satisfaction de la malade.

OBSERVATION N° 54 (inédite et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur A. GUEDJ)

Mme X..., âgée de 28 ans, présente des menstruations irrégulières, peu abondantes, douloureuses, consécutives à une métrosalpingite.

On institue un traitement à la glycérine ichtyolée ; on fait également deux séries d'Immunizol Gremy. La métrosalpingite est nettement améliorée, *les règles peu influencées*.

Après deux séries d'injections d'Hormovarine, *les menstrues réapparaissent normalement*, régulières et indolores. L'amélioration persiste.

II — Stérilité

La stérilité a été de tous temps une question très étudiée, un problème extrêmement complexe. Nous n'ignorons pas l'importance de la natalité chez les anciens : la famille était l'œuvre de la religion, celle-ci lui avait imposé la plupart de ses règles. On lit dans un discours d'un orateur athénien : « *Il n'est pas un homme qui, sachant qu'il doit mourir, ait assez peu de souci de soi-même pour vouloir laisser sa famille sans descendant* (1). » Hérodote cite deux rois de Sparte qui furent contraints de répudier leurs femmes parce qu'elles étaient stériles.

Nous pourrions puiser de nombreux autres exemples autour de nous : les désaccords dans les ménages, les divorces, les séparations sont le plus souvent dus à cette cause. Chez les musulmans, surtout chez le modeste, l'homme a hérité des coutumes anciennes, aussi voyons-nous chaque jour la consultation de la Maternité envahie par une foule de femmes indigènes désireuses d'avoir un enfant : « Dans ce pays neuf qu'est l'Algérie nous devons nous efforcer, en important des moyens thérapeutiques efficaces, de rejoindre, par l'orientation de nos efforts, les croyances, les superstitions et aussi les tendances et les souhaits des populations que nous protégeons. Or, rien ne peut être plus cher au cœur d'une musulmane ou d'une israélite d'Algérie qu'une nombreuse famille. La stérilité ne constitue pas seulement un regret ou un chagrin, c'est une *déchéance* et c'est un *opprobe* !

(1) ISÉE, VII, De Apollod. her. 30. Cf. Stobée, serm. LXVII, 25.

Les pèlerinages et les superstitions des malheureuses femmes, accablées de reproches par leur famille ou menacées des pires sévices par leur mari, ne se comptent plus.

Aujourd'hui la bienfaisance de la science a pénétré dans les milieux les plus récalcitrants et nous assistons au miracle de la femme arabe qui sort de son foyer, prend le chemin de l'hôpital et de la consultation ! » (A. LAFFONT).

L'infécondité chez la femme peut reconnaître différentes causes : tantôt l'ovaire se trouve dans l'impossibilité de produire des ovules, tantôt une cause mécanique, inflammatoire et microbienne des voies génitales fait obstacle à la rencontre du spermatozoïde et de l'ovule ; enfin une hypoplasie utérine consécutive à une insuffisance ovarienne peut s'opposer à la nidation de l'œuf fécondé.

Nous n'insisterons pas sur ces nombreuses causes de la stérilité ; une seule nous intéresse particulièrement ici, nous voulons parler de l'*hypoplasie utérine* ; traitée précocement et d'une façon énergique elle nous semble devoir régresser dans des proportions importantes. Elle n'est pas très rare : FRAENKEL en note 37 cas sur 134 de stérilités primaires et BUMM estime qu'elle est en cause dans deux tiers des cas.

Fernand CHATILLON classe cette hypoplasie utérine en trois groupes :

1° *L'utérus foetal* : arrêt de développement durant la deuxième moitié de la vie intra-utérine ;

2° *L'utérus infantile* : arrêt de développement durant les six à sept premières années ;

3° *L'utérus pubescent* : arrêt de développement à partir de la septième année.

Cette affection, congénitale ou acquise au cours de l'enfance, apparaît chez des jeunes filles atteintes d'insuffisance glandulaire, le plus souvent consécutive à une insuffisance ovarienne ; or, nous savons que l'alimentation, le milieu, l'air, jouent un rôle prépondérant dans la stérilisation ovarienne. Un traitement précoce s'impose, mais le diagnostic est très difficile à poser chez les jeunes filles, car les symptômes ne sont pas très évidents ; on constate parfois une aménorrhée primitive, ou encore des règles extrêmement réduites s'accompagnant de dysménorrhée intense. Ces jeunes filles ne s'inquiètent pas de leurs troubles menstruels et viennent rarement consulter le médecin pour l'examen de leurs organes génitaux ; seule la femme, devant l'impossibilité d'une grossesse, vient lui demander son aide.

Pour MULLER et KEHRER, le meilleur des traitements est celui que l'on applique très tôt, jusqu'à la vingtième année, car à cet âge l'utérus doit avoir atteint son complet développement. Nous pensons qu'il serait utile de conseiller aux mères de famille de faire suivre leurs jeunes filles au point de vue génital entre 15 et 20 ans.

Les dysménorrhées et aménorrhées ne devraient pas être négligées, car elles sont une source de stérilité.

SIREDEY, au Congrès de Genève, en 1923, disait avec raison : « Les pédiatres devraient s'efforcer de pressentir ces développements insuffisants. C'est en faisant traiter dès l'enfance des fillettes débiles, c'est en leur imposant des cures d'air, des exercices de gymnastique bien dirigés, en les accoutumant à une vie saine qu'on pourra épargner à quelques-unes d'entre elles ces souffrances physiques et morales dont nous voyons tant de tristes exemples. »

Nous connaissons l'action de la folliculine sur le muscle utérin, nous savons également que, par son intermédiaire, elle peut influencer la fonction ovarienne : « *Il est donc possible par elle d'agir sur un utérus hypoplasie et de lui rendre les dimensions compatibles avec l'espoir d'une grossesse.* » (BROUHA et SIMONNET).

Nous rapportons ici quelques observations intéressantes. Bien des cas restent rebelles ; mais nous devons persévérer dans cette voie. Ce traitement étant inoffensif, *il est du devoir de tout médecin* de ne pas l'ignorer et de l'appliquer dès que l'occasion s'en présente, car c'est de sa précocité que dépend le succès.

OBSERVATION N° 55

(Due à l'obligeance de M. le Docteur JAHIER)

Mme K..., âgée de 29 ans, mariée depuis dix ans, réglée tous les dix-huit mois. Les diverses préparations ovariennes ont été essayées, tant par voie buccale que par injections, sans aucun résultat.

Traitée par l'Hormovarine à raison de dix ampoules par mois pendant trois mois.

Les règles reviennent normalement pendant un an, après quoi, grossesse et accouchement normaux.

OBSERVATION N° 56

(Due à l'obligeance de M. le Docteur JAHIER)

Mme C..., nullipare, âgée de 23 ans, vient nous consulter pour règles irrégulières, douloureuses, apparaissant avec des retards fréquents et importants.

A l'examen on trouve un utérus infantile. La malade est mise au traitement par la folliculine.

Pendant huit mois, on lui fait six ampoules d'Hormovarine par mois. *On voit progressivement diminuer la dysménorrhée et les retards.*

Bientôt apparaissent des *signes de grossesse*, mais *avortement au troisième mois*, comme il est fréquent de le voir avec un utérus hypoplasé.

OBSERVATION N° 57

(Due à l'obligeance de M. le Docteur JAHIER)

Mme F..., nullipare, 27 ans, régulièrement menstruée, mais peu abondamment et avec de très violentes douleurs.

A l'examen on trouve un utérus petit et dur, des ovaires perceptibles et une métrite cervicale.

Traitée par des cautérisations au Filhos. Nous lui faisons, en outre, une injection de deux ampoules par jour d'Hormovarine et six jours par mois avant l'apparition des règles.

Après le troisième mois du traitement, *apparition d'une grossesse* qui évolue normalement.

OBSERVATION N° 58

(Due à l'obligeance de M. le Docteur JAHIER)

Mme G..., âgée de 23 ans, ayant un enfant, vient nous consulter pour insuffisance ovarienne par hyperinvolution utérine post partum et obésité

Nous lui faisons suivre un traitement par la folliculine : cure mensuelle de six ampoules d'Hormovarine avant la date présumée des règles.

Retour de deux menstruations normales, puis aménorrhée de quatre mois malgré les injections de folliculine.

A ce moment on diagnostique *une grossesse de quatre mois*.

OBSERVATION N° 59

(Due à l'obligeance de M. le Professeur HOUEL)

Mme R... N..., *âgée de 35 ans. Mariée depuis douze ans. N'a jamais eu de grossesse*. Depuis ces huit derniers mois, les règles qui étaient régulières et normales commencent à diminuer : quelques gouttes d'abord, puis des pertes rosées.

A l'examen on trouve un utérus normal avec col perméable. Légère cervicite. Annexes perceptibles à droite. La malade ressent des douleurs au niveau du rein gauche.

Les trompes sont perméables à l'injection du lipiodol. Sperme du mari normal.

On fait des injections alcalines. On place des ovules. De plus, on soumet la malade à un traitement à l'Hormovarine ; on lui fait une ampoule tous les jours du 1^{er} au 12 juin. Les règles apparaissent du 4 au 10 juillet. On recommande le repos et l'on place des tampons.

Du 10 au 20 août on continue les injections d'Hormovarine. Les dernières règles apparaissent le 22 août.

Au mois de septembre les règles n'apparaissent pas.

Au toucher l'utérus est un peu gros, ramolli. On cesse l'Hormovarine.

La grossesse se confirme peu à peu. Bientôt des douleurs abdominales apparaissent avec légères pertes de sang. On conseille le repos, la malade est suivie de près. Le 3 juillet 1930 accouchement normal d'une fillette de 3 kilos 200.

OBSERVATION N° 59 bis

(Due à l'obligeance de M. le Professeur HOUEL)

Mme N..., 34 ans. *Mariage il y a huit ans. Stérilité.* Les règles sont régulières, peu abondantes (deux jours au plus) et apparaissent tous les vingt-huit à vingt-neuf jours. Lombalgies, leucorrhée, constipation habituelle. Traitée il y a deux ans par l'Agomensine.

Examen du 6 juin 1930 : Utérus petit, dur, antéfléchi, légère cervicite, trompes non perceptibles ; à l'examen des sécrétions, pas de bacilles de Neisser, présence de colibacilles. L'examen du sperme marital montre de nombreux spermatozoïdes vivants.

Traitement : repos, injections vaginales alcalines, pansements du col au Thigenol.

Le 20 juillet 1930 : La cervicite est guérie. Insufflation tubaire (Douay) : perméabilité tubaire des deux côtés.

Les règles sont toujours peu abondantes. On prescrit la folliculine : une ampoule par jour pendant dix jours.

Le 28 septembre 1930 : La malade a reçu vingt injections de folliculine. A la première série les règles ne présentent aucun changement ; à la deuxième série *les règles deviennent abondantes et durent quatre jours.*

Le 20 décembre 1930 : Malgré une série de dix injections de folliculine, n'a plus vu ses règles depuis le 18 novembre. A l'examen, l'utérus est gros, le col un peu mou. *Probabilité de grossesse.*

Le 10 janvier 1931 : Nous sommes appelés d'urgence pour douleurs abdominales et pertes sanguines noirâtres. A l'examen : *syndrome de rupture tubaire.*

On décide d'opérer la malade : *grossesse tubaire à droite rompue, inondation péritonéale. Salpingectomie droite. Guérison.*

OBSERVATION N° 59 ter

(Due à l'obligeance de M. le Professeur HOUEL)

Mme X..., âgée de 30 ans. *Mariage il y a deux ans. Stérilité ; obésité :* a grossi de 1.300 gr. en un mois. Règles peu abondantes : sang pâle. Antéflexion utérine, cervicite légère.

Traitement : injections vaginales alcalines, ovules, Synthol.
Folliculine : six injections par mois (une ampoule tous les deux jours).

Le 18 novembre 1930 : A reçu douze injections de *folliculine*. Les règles sont plus abondantes et moins longues. En octobre le col utérin présente une légère cervicite.

Le sperme du mari est normal.

Le 7 janvier 1931 : Les dernières règles datent du 25 novembre 1930. *Probabilité de grossesse*. On cesse la *folliculine*.

Le 10 février 1931 : Grossesse confirmée dans le deuxième mois d'après le volume de l'utérus.

OBSERVATION N° 60

(Due à l'obligeance de Mme COUDERC)

Mme D..., âgée de 39 ans, n'ayant jamais eu d'enfant, ni de fausse-couche, constate depuis un an une diminution considérable de ses règles qui sont restées toutefois régulières et non douloureuses.

Au toucher on perçoit un col utérin de volume normal, mais fermé ; l'utérus est également de volume normal mais en légère latéro-version.

On pratique une série de piqûres d'Hormovarine dix à douze jours avant l'apparition présumée des règles.

Ne les voyant pas apparaître, nous cessons nos injections. Au bout de quelques jours apparaissent des signes de grossesse, qui se confirment par la suite.

La grossesse évolue d'une façon normale.

OBSERVATION N° 61

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme de E..., jeune femme de 24 ans, ayant accouché il y a trois ans d'un enfant mort, trop volumineux à ses dires. Depuis son accouchement les règles ont diminué d'abondance. L'utérus est petit, très involué.

Pendant trois mois on pratique sur la malade des massages utérins, en même temps qu'on lui fait suivre un traitement par l'Hormovarine.

Vers le cinquième mois de ce traitement apparaissent *des signes de grossesse* qui se confirment par la suite.

Accouchement normal d'un enfant de 4 kilos 800.

OBSERVATION N° 62

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

Mme X..., âgée de 24 ans, vient nous consulter pour dysménorrhée et stérilité. Réglée à 14 ans 1/2, mariée à 22 ans, n'a pas eu d'enfant ni de fausse-couche. Aucun antécédent pathologique ; à noter, cependant, une laryngite chronique.

Les règles sont peu abondantes, irrégulières, apparaissent tous les vingt-huit jours, très douloureuses, et ne durent que deux jours et demi à trois au maximum. Les douleurs apparaissent quelques jours avant l'écoulement et se manifestent par de la céphalée, de l'endolorissement des membres inférieurs, surtout le gauche.

Ces phénomènes douloureux sont accompagnés de troubles sympathiques, de vomissements, qui durent vingt-quatre heures et l'obligent à s'aliter.

Les dernières règles datent du 30 décembre 1929.

A l'examen obstétrical, aucun signe de grossesse, mais *utérus infantile*.

Nous commençons le traitement par l'Hormovarine le 27 janvier et le continuons jusqu'au 4 février. On injecte dix unités par jour. Les règles apparaissent.

Nous recommençons le mois suivant, mais les règles n'apparaissant pas nous cessons bientôt les injections ; *quelques signes de grossesse se manifestent*. A la fin avril la malade fait *une fausse-couche de un mois et demi environ*.

OBSERVATION N° 63 (inédite et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur FULCONIS)

Mme C... Cette jeune femme, que nous avons eu l'occasion de soigner avant son mariage (qui remonte à cinq ans) pour tachycardie et dyspnée d'effort, présente depuis cette époque des règles rares, irrégulières et douloureuses, de plus augmentation considérable du poids. Pas de grossesse ni de fausse-couche.

Nous instituons un traitement par l'Hormovarine. Byla les résultats obtenus ont été satisfaisants : *disparition de la tachycardie et de la dyspnée d'effort*, perte de poids de dix kilos en l'espace de trois mois et *apparition d'une grossesse* qui évolue actuellement dans des conditions normales.

OBSERVATION N° 64 (*Presse Médicale*, nov. 1927)

(MM. les Docteurs BROUHA et SIMONNET)

S..., 33 ans. La menstruation débute à 12 ans, régulière, peu abondante et précédée de douleurs abdominales d'intensité variable, qui débute en général une quinzaine de jours avant l'apparition de l'écoulement. La menstruation elle-même n'est pas douloureuse. Mariée à 23 ans. Fausse-couche de deux mois suivie de curetage à 25 ans. Les règles restent tout d'abord normales ; puis, au cours de 1925, diminuent progressivement. Actuellement durent un jour, peu abondantes. La malade présente une adiposité marquée. L'utérus est petit, en position normale.

On institue le traitement par injection de 1 cc. d'Hormovarine tous les deux jours pendant les quinze jours qui précèdent la date présumée de la prochaine menstruation. Dès le deuxième mois du traitement, les douleurs prémenstruelles ont disparu presque complètement et les règles, plus abondantes, durent deux jours.

Le même traitement est appliqué pendant deux mois encore ; à ce moment l'examen gynécologique révèle un utérus de dimensions normales, mais le col est petit avec orifice punctiforme. Dilatation du col, suivie d'une nouvelle série d'injections faites comme précédemment.

Règles normales. La série d'injections suivantes est interrompue parce que l'état de l'utérus fait penser à une possibilité de grossesse. Les règles ne se produisent pas et le dernier examen pratiqué a permis de poser le *diagnostic de grossesse* de quatre mois environ.

III — Indications Nouvelles de la Folliculine

Depuis sa découverte la folliculine a subi le sort réservé à tout médicament nouveau : elle a été employée dans la plupart des cas pathologiques. Nous ne nions pas son pouvoir curatif dans certains troubles glandulaires, et sur ce point nous sommes pleinement d'accord avec FRAENKEL qui veut que l'hormone folliculaire ait des indications plus élargies en dehors des troubles purement menstruels, mais nous reconnaissons que la fougue des auteurs a été un peu trop exagérée.

Nous avons vu dans notre exposé sur la folliculine qu'elle joue un grand rôle dans l'organisme et cela s'explique clairement par la place qu'occupe l'ovaire dans le fonctionnement endocrinien.

Par son action sur l'ovaire, elle est susceptible d'être employée avec succès dans l'infantilisme, le virilisme, l'acné juvénile et certaines démences des jeunes filles et femmes en ménopause. FÖRSTER rapporte un cas d'épilepsie grave chez une fillette aménorrhéique guéri par un traitement ovarien.

Son action sur la thyroïde, l'hypophyse, l'impose dans le gigantisme, l'acromégalie, la dystrophie hypophyso-génitale, le myxœdème.

Elle semble influencer le métabolisme du calcium sanguin ; certains auteurs ont traité avec succès quelques cas de sclérodermie rebelles à toute thérapeutique.

On l'a également employée dans le diabète ovarien : RATHERY et RUDOLF, MM. CARNOT, TERRIS

et CAROLI en ont rapporté deux observations très intéressantes. Nous pensons nous-mêmes qu'elle pourrait agir dans l'urémie chronique chez la femme.

Contrairement à ce que dit FRAENKEL, la folliculine interrompt la gestation. COURRIER a provoqué l'avortement chez les animaux de laboratoire par des injections massives de cette hormone au début de la grossesse. Peut-être pourrions-nous tirer parti de cette action abortive dans les cas pathologiques où l'avortement est indispensable, dans la tuberculose et certaines cardiopathies par exemple ; on éviterait ainsi à la patiente des complications souvent redoutables.

Il est une question que nous ne voudrions pas passer sous silence : la *frigidité*. Elle est fréquente chez la femme, mais souvent inavouée. Cependant l'intéressée vient quelquefois demander conseil au médecin ; elle souffre moralement de cette anomalie qu'elle considère comme une infirmité, une tare physiologique. Quel traitement employer pour réveiller le sens génital ? La folliculine fait réapparaître les phénomènes de l'œstrus chez des animaux castrés, or *œstrus* signifie *chaleur* et *désir d'accouplement*. Elle paraît donc tout indiquée dans ce cas ; nous avons pu, chez quelques-unes de nos malades, déclencher ou faire renaître les désirs sexuels et l'une d'elle nous avoua même « être devenue femme » depuis ce traitement.

OBSERVATION N° 65 (résumée)

Recueillie in thèse Aurélie GOLDSTEIN

(MM. CARNOT, TERRIS et CAROLI)

*Un cas de « diabète ovarien » résistant à l'Insuline,
très amélioré par la Folliculine*

Mme B..., âgée de 36 ans, est diabétique depuis le mois de décembre 1926. Son état n'a pu être amélioré par le régime antidiabétique. Cette malade entre à la clinique, le 23 février 1928, avec des symptômes de diabète grave : la glycosurie atteint 100 grammes par vingt-quatre heures ; présence d'acétone et d'acide diacétique dans les urines. Amaigrissement considérable, asthénie, sécheresse de la peau et fonte musculaire. Les injections d'Insuline ne donnent aucun résultat.

Avant les premiers symptômes, dès 1924, la malade avait présenté des troubles de la menstruation (irrégularités, retards, diminution des règles) ; les premiers signes de la maladie avaient coïncidé avec une période d'aménorrhée. Le taux de la glycosurie variait avec les règles : de 100 grammes avant la menstruation, il retombait à 15 ou 20 grammes dès l'apparition de celle-ci.

La malade présentait, au mois de mars, une aménorrhée complète et un point douloureux localisé dans la fosse iliaque droite et dans la région lombaire. L'examen gynécologique montre un ovaire prolabé dans le cul-de-sac droit et une rétroversion utérine.

En raison de ces constatations la malade est soumise à un traitement par la Folliculine (Hormovarine). Après six injections de 1 cmc. chacune, on observe :

- 1° Une chute rapide de la glycosurie ;
- 2° Une chute parallèle de la glycémie ;
- 3° Suppression du point douloureux ovarien ;
- 4° Amélioration de l'état général ;
- 5° Réapparition des règles.

On supprime les injections d'Insuline dès la deuxième ampoule d'Hormovarine.

La malade ne ressent plus le goût sucré dans la bouche dont elle se plaignait constamment. Elle n'éprouve plus une faim excessive et jouit d'un bien-être complet.

OBSERVATION N° 66 (inéдите et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur H. FULCONIS)

Mme J... C..., âgée de 32 ans, mariée depuis huit ans, pas de grossesse. Présente depuis dix ans, au début de chaque hiver, de l'*acrocyanose* et *engelures des pieds et des mains*. Pas de trouble du rythme menstruel, tendance à l'embonpoint.

Le traitement classique échoue. La médication thyroïdienne reste sans effet. On institue un traitement à la *folliculine* vers le mois d'août 1930, à raison de six injections de 1 cc. d'Hormovarine par mois. *Les phénomènes n'ont pas réapparu avec la saison froide*. L'état se maintient actuellement très satisfaisant (janvier 1931).

OBSERVATION N° 67 (inéдите et résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur H. FULCONIS)

Mme B..., jeune femme de 35 ans, venant nous consulter pour *obésité marquée*, a considérablement grossi depuis sa grossesse. Elle pesait à sa première visite 78 kilos.

Nous instituons un traitement par l'Hormovarine Byla ; associé à la diététique et médication polyopothérapique per os habituelle. Nous lui faisons six injections de folliculine de 10 unités chacune.

Amaigrissement de 5 kilos en un mois.

Excellent état général.

OBSERVATION N° 68 (*Paris Médical*, 1^{er} déc. 1928)

(MM. les Professeurs HARVIER et A. LICHTWITZ)

Lucienne V..., 23 ans, parfumeuse, entre dans le service le 9 mai 1928 pour sclérème localisé aux joues, au cou, aux bras, avant-bras, thorax, à la partie supérieure de l'abdomen et au dos. La région sous-ombilicale et les membres inférieurs sont indemnes.

Du 9 au 17 mai, la malade reste alitée, sans traitement.

Du 17 au 29 mai, injection sous-cutanée quotidienne de 0,10 d'acétylcholine : aucun résultat.

Du 1^{er} au 10 juin, injection quotidienne de 1 cc. d'extrait total d'hypophyse : aucun résultat.

Du 12 juin au 5 juillet, traitement thyroïdien : aucun résultat.

Dans l'intervalle survient un retard des règles d'une quinzaine de jours. Le 5 juillet, en raison de l'échec des divers traitements et de l'existence d'une légère déficience ovarienne, on institue, à tout hasard, un traitement par la folliculine (une ampoule d'Hormovarine Byla tous les deux jours). Les règles reviennent le 15 juillet. Le 18, après sept injections, la malade se trouve très améliorée ; la peau est moins tendue, les mouvements sont devenus plus souples. Après trente injections d'Hormovarine les signes de sclérodémie ont à peu près disparu ; il ne persiste plus qu'un peu d'épaississement des téguments au niveau de la nuque et une gêne très légère des mouvements de flexion du cou.

OBSERVATION N° 69

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme R... Cette jeune femme, âgée de 30 ans, présente des règles très irrégulières, en même temps qu'une *éruption d'acné facial* avec faciès un peu congestionné.

Pendant quatre mois on lui fait suivre un traitement par l'Hormovarine à raison de dix ampoules par mois.

Depuis, les règles ont augmenté d'abondance et sont à peu près régulières.

Disparition presque complète de l'acné, le faciès est beaucoup moins congestif.

OBSERVATION N° 70

(Due à l'obligeance de M. le Docteur DELUZ)

Mme L..., âgée de 28 ans, présente des règles très irrégulières, apparaissant avec de nombreux retards depuis trois ans. De plus, *acné très prononcé au visage*. *Neurasthénie accentuée*.

On fait douze injections d'Hormovarine par mois pendant six mois.

Les règles apparaissent à peu près à l'époque voulue. *L'acné est en régression marquée. L'état nerveux très amélioré.*

OBSERVATION N° 71

(M. le Professeur LAFFONT et L. CHIAPPONI)

(En collaboration avec M. le Professeur DUBOUCHER)

Mlle X... Cette jeune fille, âgée de 20 ans, présente des règles régulières mais douloureuses. De plus, tous les mois, à leur apparition ou quelques jours avant, *la cheville gauche prend un volume assez considérable* : cette jambe est très œdématiée, *l'œdème régresse à la fin de l'écoulement sanguin.*

A l'examen on ne trouve rien d'ostéo-articulaire, tout se passe dans le tissu sous-cutané. Cet œdème segmentaire ressemble à l'œdème essentiel des jeunes filles autour de 20 ans, présentant un système féminin et annexes mal développés. Nous décidons de lui faire suivre un traitement par l'Hormovarine. Dix jours environ avant les règles, au moment présumé de la rupture du follicule, nous commençons nos injections.

Du 18 octobre 1929 au 26 inclus, nous injectons chaque jour 20 unités d'Hormovarine. Les règles apparaissent le 26. Aucune modification au niveau de la cheville. Le mois suivant, du 15 novembre 1929 au 21 inclus, nous injectons 20 unités par jour. Les règles apparaissent le 22 au matin.

Elles sont moins douloureuses, de plus *l'œdème a régressé d'une façon assez importante.*

Le mois suivant, en décembre, nous ne faisons pas d'injection. Les règles apparaissent normalement sans aucune douleur. L'œdème du membre est toujours atténué, à noter également un gros amaigrissement.

La malade continue son traitement.

IV — Résultats Négatifs

La folliculine ne nous a pas toujours donné des résultats positifs : *bien des cas se montrent encore réfractaires.*

Nous avons analysé, au cours de notre étude sur les aménorrhées, la raison des échecs de cette hormone.

Les aménorrhées primitives réagissent rarement ; quelques auteurs, cependant, ont vu réapparaître une menstruation normale après des injections de folliculine dans des cas d'aménorrhée ancienne qui s'étaient montrés rebelles à d'autres traitements ; par contre, les succès sont rares dans les dysménorrhées, les hypoplasies utérines et dans les troubles précoces de la ménopause.

C'est le lot de toute thérapeutique que d'aboutir parfois à des échecs décevants. En fait, la folliculine est un médicament d'une activité incontestable, mais son maniement, les doses à employer et l'horaire des piqûres doivent être étudiés avec précision et seul l'usage et l'expérimentation nous permettront de mieux en connaître le mode d'action et l'utilisation pratique.

V — Contre Indications de la Folliculine

Elles ne sont pas nombreuses ; la folliculine peut, en effet, être employée même à dose très élevée sans inconvénient. Cependant on doit en user avec prudence au cours de la salpingite, dans les troubles circulatoires de la ménopause et l'hypertension artérielle. Nous avons montré avec MONTPELLIER que cette hormone entraîne une congestion intense des différents organes, mais surtout marquée au niveau des reins, du foie et de la rate. Ceci explique les accidents survenus chez les deux malades dont les observations suivent :

OBSERVATION N° 72

(Due à l'obligeance de M. le Docteur STÉFANOPOLI)

Mme O..., 32 ans. Règles irrégulières depuis deux ans. Troubles vaso-moteurs et anxieux considérables, tension très légèrement augmentée, claquement aortique, fonctions hépatorénales normales. Traitement par les pluriglandulaires pendant trois mois : petit résultat.

Je recours à l'Hormovarine : six injections par mois ; *résultat très appréciable des menstrues, mais dans leur intervalle apparaissent des crises épileptiformes violentes avec perte de connaissance* suivies d'un état mélancolique qui inquiète l'entourage. Retour au traitement par les pluriglandulaires ; les menstrues sont moins abondantes, mais nous obtenons une amélioration considérable des troubles congestifs, les crises signalées plus haut ne se sont plus reproduites avec la même violence.

OBSERVATION N° 73

(Due à l'obligeance de M. le Docteur STÉFANOPOLI)

Mme C..., 47 ans, fait sa ménopause avec accidents circulatoires (hypertension et azotémie légère, claquement aortique intermittent, sans lésions orificielles, troubles vaso-moteurs et poussées congestives considérables).

Traitement : pluriglandulaires injectables. Amélioration légère. Désireux d'essayer l'Hormovarine j'en fais suivre à ma malade une série de huit piqûres par mois pendant deux mois. *Les règles sont augmentées, mais les troubles vaso-moteurs et aortiques sont aggravés* et nécessitent, *malgré la dérivation très abondante des menstrues*, une saignée copieuse. Reprise du traitement par les pluriglandulaires : résultat satisfaisant. Les poussées congestives et l'état d'anxiété ont diminué. Le claquement aortique a complètement disparu.

VI — Comment injecter la Folliculine

Nous avons vu que la folliculine était présentée dans le commerce sous la forme de solution huileuse, en ampoules de 1 cc. titrées à 10 unités chacune. Le mode d'injection varie suivant le cas envisagé. Il est inutile d'en injecter de trop grandes quantités en une seule fois, mieux vaut employer des doses faibles mais répétées.

Dans les dysménorrhées, aménorrhées, hypoménorrhées d'origine ovarienne, faire une injection de 10 unités par jour pendant une dizaine de jours avant l'apparition présumée des règles ; ne pas en injecter davantage même si les règles n'apparaissent pas, attendre le mois suivant et reprendre le traitement dans les mêmes conditions.

Dans la ménopause naturelle et chirurgicale : injecter une ampoule tous les deux jours pendant vingt jours par mois.

Dans la stérilité : ne faire que cinq à six injections de 1 cc. chacune, cinq à six jours avant l'écoulement sanguin.

En résumé, il faut toujours s'efforcer de faire coïncider les injections de folliculine avec la période de régression du corps jaune menstruel qui s'effectue au cours des dix jours qui précèdent la menstruation. Cependant, pour améliorer les troubles ménopausiques, il est préférable de l'injecter à doses fractionnées et prolongées ; la folliculine, injectée dans ces conditions, remplit les mêmes fonctions qu'une hormone sécrétée par l'organisme lui-même.

Conclusions Générales

I. — PHYSIOLOGIE OVARIENNE

Le cycle ovarien est constitué par deux phases : la *phase folliculaire* qui correspond à la déhiscence du follicule et la *phase lutéinique* caractérisée par l'évolution du corps jaune. Au cours de ces deux phases, l'ovaire sécrète deux hormones actuellement différenciées : l'hormone folliculaire ou *folliculine* et l'hormone lutéinique ou *progestine*.

A. — *L'hormone folliculaire* a été isolée sous la forme d'un corps cristallisable ; sa formule chimique n'a pas encore été fixée ; pour quelques auteurs elle serait un *stérol*. Ses fonctions sont multiples :

1° Elle fait apparaître chez la femelle impubère et la femelle adulte castrée un cycle œstral caractéristique. Chez la femelle adulte normale elle prolonge la période œstrale sans supprimer les phases de repos.

2° Elle détermine des contractions utérines *in vivo* et *in vitro*.

3° Elle a une action hypoglycémiante et fait baisser le taux de l'urée sanguine, mais n'a aucun effet sur la pression sanguine, sur l'intestin, les sécrétions pancréatique, lacrymale et salivaire.

4° Elle semble retarder la croissance de l'animal.

5° Elle existe en grande quantité dans les humeurs de la femme enceinte, apparaît dans les urines vers la fin du premier mois de la gestation et augmente jusqu'au huitième. Du huitième au neuvième mois son taux ne varie pas, il s'élève brusquement au moment des douleurs, baisse le lendemain de l'accouchement pour disparaître complètement le quatrième jour après la délivrance. Peut-être faut-il rechercher en elle une des causes du déclenchement du travail ?

6° La folliculine ne semble pas avoir d'action sur la structure histologique des thyroïde, rate, foie, rein. Par contre, elle rend au lobe antérieur de l'hypophyse de rats mâles et femelles castrés, l'aspect qu'il présentait avant la castration.

B. — *L'hormone lutéinique* est moins connue ; cependant certains de ses caractères physiologiques ont été précisés. Les recherches les plus récentes nous permettent de conclure qu'elle agit :

1° Sur la muqueuse utérine qu'elle transforme dans la période prégravidique et sur la glande mammaire qu'elle développe au cours de la gestation.

2° Sur le cycle œstral qu'elle supprime.

3° Sur le follicule lui-même qu'elle semble léser.

4° Enfin, son action au cours de la grossesse ne se manifeste que dans les premiers mois.

II. — ACTION DE LA FOLLICULINE SUR LES TROUBLES OVARIENS

L'action curative de la folliculine s'observe dans la plupart des troubles ovariens. Elle nous a permis d'atténuer les symptômes nerveux de la ménopause naturelle et chirurgicale.

Le retour des règles a été observé dans plusieurs cas d'aménorrhée temporaire. *Les aménorrhées anciennes ne réagissent pas.*

Les douleurs des dysménorrhées sont améliorées. Cette hormone donne de bons résultats dans la stérilité d'origine utérine (*hypoplasie utérine*).

Parmi les principales indications nouvelles de la folliculine, nous avons vu qu'elle peut également être employée dans le *diabète ovarien*, la *sclérodémie*, les *troubles nerveux*, l'*acrocyanose*, l'*obésité*, l'*acné juvénile*.

Index Bibliographique

En raison des modestes ressources de la bibliothèque universitaire d'Alger, nous n'avons pu lire tous les mémoires que nous citons. Pour quelques-uns, nous avons dû nous contenter d'analyses ; quelques autres ne sont cités que de seconde main.

— A —

ALLEN. — Aspect du follicule mûr chez la souris pendant le rut (*Amer. Journ. Anat.*, 1922, t. XXX, p. 297-371).

ALLEN et DOISY. — An ovarian hormone (*The Journ. of the Amer. Med. Ass.*, sept. 1923).

— The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicular hormone (*Am. Journ. Physiol.*, 1924, LXIX, 577-588).

— Le liquide contenu dans les follicules injecté aux rongeurs reproduit les phénomènes histologiques du rut (*Amer. Journ. of Anat.*, 1924, vol. 34).

ALLEN (ED.) et ELLIS (M.). — The effect of ultra-violet rays on the hormones of the ovarian follicle and placenta (*Amer. Journ. Med. Assoc.*, vol. LXXX, n° 2, juillet 1926).

ALLEN (ED.), PRATT (P.-J.) et DOISY E.-A.). — The ovarian follicular hormone. Its distribution in human genital tissues (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, v. LXXXV, n° 6, août 1926).

ALLEN (E.). — Effets de l'hormone ovarienne sur des guenons impubères (*Anat. Record.*, XXXVIII, 2, 1928).

— Développement sexuel précoce à la suite d'implantation de lobe antérieur d'hypophyse pratiquée à intervalle de deux jours sur une guenon (*Macacus Rhesus*) (*Anat. Record.*, XXXIX, 315-325, 1928).

— Nouvelle expérience concernant l'action d'une hormone ovarienne chez la guenon adulte ovariectomisée et portant spécialement sur la phase dégénérative du cycle menstruel expérimental (*Amer. Journ. of Anatomy*, XLII, 468-484, 1928).

ALLEN (W.-M.). — Physiologie du corps jaune. La préparation et quelques propriétés chimiques de la progestine, hormone du corps jaune, qui détermine la prolifération progestationnelle (*Am. Journ. Physiol.*, XCII, 174-188, 1930).

ANCEL et VILLEMIN. — Sur la cause de la menstruation (*C. R. Soc. Biol.*, 1907).

ANCEL et BOUIN. — Sur la nature lipoïdienne d'une subst. active sécrétée par le corps jaune des mammifères (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 1910, II, p. 1.391).

— Sur la fonction du corps jaune (*Soc. Biol.*, t. LXVI, LXVII, et *Journ. de Physiol. et Path. Gén.*, 1910).

— Sur le déterminisme des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf et du développement gravidique de la glande mammaire (*Ass. des Anatomistes*, Strasbourg, 1924).

ANCEL (P.) et VINTEMBERGER (P.). — L'acceptation du mâle et le rut chez la lapine (*Soc. Biol.*, février 1924, p. 437).

— De l'action du corps jaune sur l'évolution des œufs chez la lapine (*C. R. Soc. Biol.*, 13 avril 1929).

ARVING (G.-C.) et ALLEN (H.-E.). — Variations dans le poids du thymus consécutives au traitement par l'hormone ovarienne et par celle du lobe antérieur de l'hypophyse (*Anat. Record.*, XXXVIII, 39, 1928).

ASCHHEIM (S.). — Le diagnostic de la grossesse à partir de l'urine par la mise en évidence d'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse. Résultats pratiques et théoriques nouveaux (*Zentralblatt f. Gyn.*, t. LIII, n° 1, 5 février 1929).

ASCHNER (B.). — Ueber Morphologie und Funktion des ovariums (*Arch. f. Gyn.*, 1924).

— L'état ultérieur des femmes castrées par les rayons Röntgen (*Zentral f. Gyn.*, t. LIII, n° 15, 13 avril 1929).

ASDELL (S.-A.). — La croissance et le rôle du corps jaune (*Physiol. Reviews*, VIII, 313-345, 1928).

ATHIAS. — Effets de la castration sur les mouvements automatiques de l'utérus chez le cobaye (*Journ. Physiol. Path. Gén.* 1928, XVIII, 731-743).

— B —

BADINO. — Greffes ovariennes (*Ann. Biol.*, 1929, fasc. 3 m., p. 337).

BANIECKI (H.). — Schwangerschaftshypophyse und ovarialhormon (*Arch. f. Gynakol.*, 1928, 134, 693, 702).

BENCAN, CHAMPY, KELLER. — Recherches sur l'action des hormones ovariennes (*C. R. Soc. de Biol.*, 25 juin 1927).

— Reproduction des phénomènes gravidiques par injection d'hormones ovariennes (*C. R. Soc. de Biol.*, 9 juillet 1927).

BENHAMOU (E.) et NOUCHY (A.). — Les plaquettes sanguines au cours de la menstruation, de la grossesse et du travail (*C. R. Soc. Biol.*, 13 déc. 1930).

BLAIR. — The contraction rate of the excised rat uterus with reference to the œstrous cycle (*Am. Journ. Physiol.*, 1923, LXV, 222-228).

BOUIN, ANCEL et VILLEMIN. — Physiol. du corps jaune de l'ovaire (*C. R. Soc. de Biol.*, 1906).

BOUIN, ANCEL et VILLEMIN. — Physiol. du corps jaune (*Presse Médicale* 1925).

BOUILLY (G.). — Des poussées congestives intermenstruelles (*Revue de Gynécologie* 1897).

BOURG (R.). — Action de l'extrait aqueux de placenta humain sur le tractus génital du rat impubère mâle et femelle (*C. R. Soc. de Biol.*, 15 nov. 1930).

BRAMBELL et PARKES. — *Quart. Journ. of Exp. Physiol.*, 1927, t. XVIII.

BROUHA (L.). — Existe-t-il un antagonisme entre l'extrait hydrosoluble du lobe antér. de l'hypophyse et la folliculine ? (*C. R. Soc. de Biol.*, 8 juin 1928).

— Production of placentomata in rats injected with anterior hypophyseal fluid (*Reprinted from the Pro-*

ceedings of the Soc. f. Exp. Biology and Med., 1928, XXV, p. 488-489).

— The Follicular Hormone (*Reprint from Wisconsin Medical Journal* of june 1928).

— Contribution à l'étude expérimentale de la placentation. Réactions déciduales de la muqueuse utérine et leurs rapports avec la sécrétion interne de l'ovaire (*Liège Médical*, 2 sept. 1928, n° 36, p. 3-11).

— Rapports entre l'hypophyse et les organes génitaux de la femme (*Gyn. et Obst.*, août 1929, t. XX).

BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Effets de l'inject. d'extrait de liquide folliculaire chez des femelles impubères et pubères (*C. R. Soc. Biol.*, 1925).

— Faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire (*Presse Médicale*, 1926).

— Recherches expérimentales sur la spécificité organique de la folliculine (*C. R. Soc. Biol.*, 17 juillet 1926).

— Influence du lavage par une solution physiologique sur le rythme spontané de l'utérus (*C. R. Soc. Biol.*, 22 janvier 1927).

— Contractilité utérine, œstrus et folliculine (*C. R. Soc. Biol.*, 22 janvier 1927).

— L'hypophyse et la sécrétion interne de l'ovaire (*C. R. Soc. de Biol.*, 14 mai 1927).

— Recherches expérimentales sur la régulation hormonale de la contractilité utérine (*Arch. Intern. Physiol.*, 1927, 94-120).

— Recherches sur la distribution de la folliculine dans l'organisme (*C. R. Soc. Biol.*, 9 juillet 1927).

— Injections de folliculine aux souris (*C. R. Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 684 et 686).

— La folliculine et « la loi du tout ou rien » chez les femelles impubères (*C. R. Soc. Biol.*, 23 juillet 1927).

— La folliculine et « la loi du tout ou rien » chez les femelles adultes (*C. R. Soc. Biol.*, 23 juillet 1927).

— La sécrétion interne de l'ovaire et la contractilité utérine (*Gyn. et Obst.*, nov. 1927, t. XVI, n° 5).

— Recherches cliniques sur l'hormone folliculaire (*Presse Médicale*, 16 novembre 1927).

— Action d'extraits orchitiques liposolubles sur le tractus génital femelle (*C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1928).

— Sur le mode d'action de certains extraits du lobe antérieur de l'hypophyse (*C. R. Soc. Biol.*, 28 juil. 1928).

— Conditions endocriniennes de la formation des déci-duomes (*C. R. Soc. Biol.*, 22 déc. 1928).

— Etat fonctionnel du muscle utérin au cours de la pseudo-gestation chez le rat (*C. R. Soc. Biol.*, 22 décembre 1928).

— Action de l'urine de femme gravide sur le tractus génital mâle (*C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juin 1929).

— Contribution à l'étude des propriétés physiologiques des extraits de corps jaune (*C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juin 1929).

— Maturation folliculaire, corps jaune et œstrus (*C. R. Soc. Biol.*, 23 novembre 1929).

— Nouvelles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital femelle (*C. R. Soc. Biol.*, 22 février 1930).

— Contribution à l'étude de trompe utérine : sensibilité aux hormones ovariennes (*C. R. Soc. Biol.*, 7 mars 1930).

BROUHA (L.), HINGLAIS (H.) et SIMONNET (H.). — L'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital de la souris et en particulier de la souris mâle. Son utilisation pour le diagnostic biologique de la grossesse. Remarques sur quelques conclusions à en tirer pour la physiologie gravidique (Extr. *Bulletin de l'Acad. de Méd.*, 28 janvier 1930, t. CIII, n° 4).

BUCHHEIM (W.) et ZALESKI (W.). — Hormones sexuelles et système nerveux sympathique (*C. R. Soc. Biol.*, 13 juin 1930).

— C —

CARNOT, TERRIS et CAROLI. — Un cas de « diabète ovarien » résistant à l'insuline très amélioré par la folliculine (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, 17 mai 1928, 52, 738-740).

DEL CASTILLO. — Réapparition et caractéristiques du cycle œstral après greffe ovarienne chez le rat blanc castré (*C. R. Soc. Biol.*, nov. 1928, p. 1.501).

— Influence de l'âge de l'animal récepteur et de l'ovaire greffé sur le cycle œstral du rat blanc (*C. R. Soc. Biol.*, 3 août 1929).

DEL CASTILLO et CALATRONI (C.). — Action de l'insuline sur le cycle œstral du rat blanc (*C. R. Soc. Biol.*, 3 août 1929).

— Action de l'insuline sur l'apparition de la puberté précoce provoquée par implantation d'hypophyse (*C. R. Soc. Biol.*, 3 août 1929).

— Cycle sexuel périodique et folliculine (*C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1930).

CERESOLI (A.). — I principi attivi degli estratti placentari e loro azione sugli organi genitali femminili (*Riforma Medica*, Naples 1924, X, 363-365).

CHALERET DU RIEU. — Sympathique et menstruation (*Bul. Méd.*, 6 mars 1929).

CHAMPY (Ch.). — Sexualité des hormones (Paris, DOIN et Cie, 1924).

CHAMPY et GLAY. — Action spécifique du corps jaune de l'ovaire sur le tractus génital (*C. R. Soc. Biol.*, 18 juin 1927).

CHATILLON (F.). — Stérilité d'origine utérine et tubaire (Rapport présenté au V^e Congrès de l'Ass. des Gynécologues et Obstétriciens de langue française, Lyon 29-30 sept., 1^{er} oct. 1927, *Gyn. et Obst.* 1927).

CHIAPPONI (L.). — Stérilisation temporaire à l'aide de l'hormone antéhypophysaire (*Gyn. et Obst.*, bulletin de mars 1930).

— Folliculine et croissance (*Algérie Médicale*, janvier 1931).

CLARK, KNAUS, PARKES. — Œstrous variations of uterin activity in the rat (*Journ. Pharm. a. exp. therap.*, 1925, XXVI, 359-369).

CLAUS (P.-A.). — Substance cristalline de l'hypophyse qui active la subst. folliculaire (*Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, XXVII, 29-30, 1929).

- CLENDON (M.), BURR et WILDEHUSCH. — La folliculine provoque une menstruation chez une femme non réglée (*Année Biol.*, 1929, fasc. 5, p. 706).
- COLLIN (R.). — Le neurocrinie hypophysaire (*Arch. de Morphol. gén. et exp.*, 1928, 28-55, Paris, Doin).
- CORNER (G.-W.) and HURNI (F.-H.). — The non effect of corpus luteum préparations on the ovulation cycle of the rat (*An. Journ. Phys.*, 1918, XXXVII, 483-486).
- CORNER (G.). — Œstrus, ovulation and menstruation (*Phys. Reviews*?, vol. III, n° 4, octobre 1923).
- CORNER (W.). — Ovulation and menstruation in macacus rhesus (*Publ. Carn. Inst. Washington* 332, *Contr. to Embryol.*, 75, p. 1923).
- Physiologie du corps jaune (*Ann. Biol.* 1927-28).
- Recherches sur la fonction du corps jaune (*Anat. Record.*, XXXVIII, 8, 1928).
- COTTE. — Sur les relations fonctionnelles de la thyroïde et de l'ovaire. Ménopause chirurgicale et goître exophthalmique (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 20 janvier 1925).
- Troubles de l'appareil génital, chez MASSON, 1927.
- COTTE et PALLOT (Mlle G.). — Influence du liquide folliculaire provenant d'une nymphomane sur la réaction vaginale du rat (*C. R. Soc. Biol.*, mai 1928).
- Hormones ovariennes et ovarite scléro-kystique (*C. R. Soc. Biol.*, 21 mai 1928).
- A propos des hormones ovariennes : influence du corps jaune sur le cycle œstrien (*C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1928).
- L'insuline et ses rapports avec l'ovulation (*C. R. Soc. Biol.*, 21 mai 1928).
- COTTE. — Observation clinique confirmant le travail de Vogt sur l'insuline (*Presse Médicale* 1928, n° 12).
- Sur le rôle du sympathique dans les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme (*La Presse thermale et climatique*, 1^{er} mai 1928).
- COURRIER (R.). — Le cycle génital de la femelle chez certains mammifères hibernants (*C. R. Soc. Biol.*, décembre 1922).

— La structure de l'épithélium du vagin chez le cobaye et ses modifications (*C. R. de l'Ass. des Anat.*, XVIII^e Réunion à Lyon, 1923).

COURRIER et GERLINGER. — Le cycle glandulaire de l'épithélium de l'oviducte chez la chienne (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVII, p. 1.363).

COURRIER (R.). — Rut expérimental chez la femelle castrée et impubère (*C. R. Soc. Biol.*, 1924).

— Rythme vaginal du hérisson. Action de l'injection de liq. foll. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924).

— Cycle sexuel chez la femelle des mammifères. Etude de la phase folliculaire (*Thèse de Strasbourg*, 1924).

— Nymphomanie et ovaire kystique (*C. R. Soc. Biol.*, 10 juillet 1925).

— Les hormones ovariennes (*Rev. Franç. endocrin.*, III, 1925).

— Sur l'action quantitative de l'hormone folliculaire (*C. R. des Sciences*, 1926).

— Nouvelles recherches sur la folliculine ovarienne. Contribution à l'étude du passage des hormones au travers du placenta (*Acad. des Sciences*, 1927, CL XXXVIII, 2, 193).

— La présence du follicule mûr n'est pas indispensable à l'apparition de l'œstrus (*C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1928).

— Insuline et Folliculine (*C. R. Soc. Biol.*, 24 nov. 1928).

— Sur l'existence d'une crise génitale du nouveau-né chez le cobaye (*Soc. Biol.*, 2 juin 1928).

— Nouvelles recherches sur les hormones ovariennes : unicisme ou dualisme (*Bulletin d'histologie appliquée à la physiologie et à la pathologie*, décembre 1928).

COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs (*C. R. Soc. Biol.*, 9 mars 1929).

COURRIER (R.), KEHL (R.), RAYNAUD (R.). — Neutralisation de l'hormone folliculaire chez la femme gestante castrée (*C. R. Soc. Biol.*, 20 avril 1929).

— Action des extraits hypophysaires et folliculaires chez la guenon impubère (*C. R. Soc. Biol.*, 20 juillet 1929).

- COURRIER (R.), KEHL (R.). — Sur la durée de l'activité lutéinique pendant la gestation (*C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juin 1929).
- COURRIER (R.). — La folliculine injectée à forte dose a-t-elle une action sur l'ovisac en maturation? (*C. R. Soc. Biol.*, 17 mai 1930).
- Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaire et lutéinique (*C. R. Soc. Biol.*, 17 mai 1930).
- Folliculine et phénomènes utérins, préparations à la nidation de l'œuf (*C. R. Soc. Biol.*, 19 juillet 1930).
- COUTTIERE (H.). — Hypophyse (*Biologie Médicale*, déc. 1929, n° 10).
- CURSCHMANN (H.). — L'obésité thyroïdienne (*Deutsche Medizin. Wochen.*, t. LV, n° 42, 18 oct. 1929).

— D —

- DALSACE (J.) et GUILLAUMAIN (C.-O.). — Influence de la castration ovarienne sur le métabolisme du Ca. et du P. (*C. R. Soc. Biol.*, nov. 1925).
- DIEULAFE (R. et L.). — Malformation génitale et kystes ovariens (*Obst. et Gyn.*, nov. 1930).
- DOHRN und FAURE. — Über die Ausscheidung der Weiblichen Sexualhormons (*Klin. Woch.*, 13 mai 1928, t. 7, p. 943).

— E —

- EHRHARDT (K.). — Génitalatrophie und Vorderlappenhormon (*Munchener Med. Wochen.*, t. LXXVI, juillet 1929).
- Contribution à la réaction du lobe antérieur de l'hypophyse, notamment en ce qui concerne le diagnostic de la grossesse par la réaction de Zondek et Aschheim (*Klin. Woch.*, t. VIII, n° 44, 29 oct. 1929).
- ENGLE (E.-T.) and MERMOD (C.). — L'action de l'hormone stimulatrice des gonades, du lobe antérieur sur le cours de la gestation chez le rat et la souris (*Amat. Record.*, XXX, 11, 1928).
- ENGLE (E.-T.). — Différence entre les réactions ovariennes, consécutives à l'injection d'urine de femmes gestantes

et celles qui suivent les greffes du lobe antérieur d'hypophyse (*Anat. Record.*, XLII, 16, 1929).

— Hyperféminisation chez des rats mâles non châtrés porteurs d'une greffe ovarienne par des injections d'hypophyse sous la peau (*Amer. Journ. of Anat.*, t. 44, p. 121, 1929).

EVANS et LONG. — Characteristic effects upon growth, œstrus, and ovulation induced by the intrapéritonéal administration of fresh anterior hypophyseal substance (*Am. Ass. of Anatomist. Anat. Record.*, janvier 1922).

EVANS (H.-M.) and SIMPSON (M.-E.). — Les effets de la gestation sur le lobe antér. de l'hypophyse du rat et de la vache mis en évidence par la faculté des implantations de produire une puberté précoce (*Amer. Journ. Physiol.*, LXXXIX, 379-380, 1929).

EVANS (H.-M.) and SIMPSON (M.-E.). — Comparaison des transplants de lobe ant. d'hypophyse d'animaux normaux et gonectomié au point de vue de leur pouvoir de stimulation de l'ovaire impubère (*Am. J. Phys.*, LXXXIX, 371-374, 1929).

EVANS (H.-M.), CORNISH (R.-E.) and SIMPSON (M.-E.). — Extraits actifs, stériles et de faible teneur protéique de l'hormone de croissance provenant de l'hypophyse antérieure (*Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, XXVII, 101, 1929).

EVANS (H.-M.) and SIMPSON (M.-E.). — Comparaison des modifications ovariennes déterminées chez les animaux non pubères, par les implantations de tissu hypophysaire et par l'hormone de l'urine de femme enceinte (*Amer. J. Physiol.*, LXXXIX, 381-387, 1929).

— F —

FEE (A.-R.), MARRIAN (G.-F.) and PARKES (A.-S.). — La signification de l'apparition d'œstrine dans l'urine de mâle (*J. of Physiol.*, LXVII, 377-383, 1929).

FEE (A.-R.) and PARKES (A.-S.). — Etudes sur l'ovulation. I. Relation du lobe antérieur de l'hypophyse et de l'ovulation chez la lapine (*J. of Physiol.*, LXVII, 383-388, 1929).

- FELLNER. — Die innere Sekretion des ovariums (*Archiv. für Gynæk.*, t. CXX).
- FELS. — Untersuchungen über das ovarialhormon im Blute gravider und nicht gravider (*Klinische Wochen.*, 1926).
- FLORIS (M.) et BUSINCO (O.). — La Röntgentherapie hypophysaire dans les troubles de la menstruation (*La Radiologia Medica*, Milano, 1929, t. XVI, fasc. 5).
- FONTES (J.). — Nouvelles recherches sur les propriétés ocytociques du sang de la femme en travail d'accouchement (*C. R. Soc. Biol.*, 3 déc. 1930).
- FRAENKEL. — Die funktion des corpus luteum (*Arch. für gyn.*, t. LXVIII, 1903).
- Neue experimente zur funktion des corpus luteum (*Arch. f. gyn.*, t. XCI, 1910).
- Ovulation, menstruation und Schwangerschaftsdauer (*Zeitschr. f. geb. u. gynék.*, t. LXXIV, p. 107, 1913).
- Sexual hormon und endokrinerkrankheiten (*Munch. und Woch.*, 4 mai 1928, t. 75, p. 780-785).
- FRANCILLON (Mme). — Essais sur la puberté chez la femme (*Thèse*, Paris, p. 102).
- FRANK (R.-T.). — The ovary und the endocrinologist (*J. Am. Ass.*, 1922, LXXVIII, 181-185).
- Au ovarian hormone (*The J. of the Am. Med. Ass.*, sept. 1923).
- FRANK (R.-T.), BONHAM (C.), GUSTAVSON (R.). — A new method of assaying the potency of the female sex hormone based upon its effects on the spontaneous contractions of the uterus of the white rat (*J. Amer. Med. Assoc.*, vol. LXXIV, n° 2, oct. 1925).
- FRANK (R.-T.), KINGERY (H.), GUSTAVSON (R.). — The female sex hormone. An analysis of factors producing puberty (*J. Amer. Med. Ass.*, vol. LXXXV, n° 20, 4 nov. 1925).
- FRANK (R.-T.), GOLDBERGER (M.-A.). — The female sex hormone. Its occurrence in the circulating and menstrual blood of the human female (*J. Amer. Med. Ass.*, vol. LXXXVI, n° 22, mai 1926).
- FRANK (R.-T.) et GUSTAVSON. — The female sex hormone and the gestation gland (*J. Amer. Med. Ass.*, n° 23, 6 juin 1926).

- FRANK (R.-T.), GUSTAVSON (R.-G.), HOLLOWAY (J.),
HYNDMAN (D.), KRUEGER (H.) et WHITE (J.). —
Localisation et constitution chimique de l'hormone
sexuelle féminine (*End. T. X.*, n° 3, mai-juin 1926).
- FRANK (R.-T.), GUSTAVSON (R.-G.), Mc QUEEN (H.)
et GOLDBERGER (M.-A.). — La production simultanée
de deux hormones par le C. J. (*Amer. J. Physiol.*, XC,
727-729, 1929).
- FULCONIS (H.) et CHIAPPONI (L.). — Etude des réactions
ovariennes chez l'animal après injections de spermato-
zoïdes (*Gyn. et Obst.*, juin 1930).
- FUNK (C.). — Chimie de la folliculine (*Ann. Biol.*, 1929,
fasc. 5, p. 706).

— G —

- GERLINGER (H.). — Le cycle œstrien de l'utérus chez la
chienne et ses rapports chronologiques avec le cycle
œstrien de l'ovaire (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, p.
193, 1923).
- Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères.
Recherches sur la chienne (*Thèse médecine*, Stras-
bourg, 1925).
- GIVKOVITCH. — Contribution à l'étude du déterminisme des
phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf
chez la femme et les mammifères (*Thèse médecine*,
Nancy, 1914).
- GLEYS (P.). — L'hormone du corps jaune, son action sur l'ovu-
lation (*J. de Phys. et Path. gén.*, XXVI, 398-414, 1928).
- GOBERT (M.). — L'évolution de la muqueuse utérine de la
femme pendant le cycle menstruel (*Gyn. et Obst.*, 1927).
- GOODELL (W.). — The effect of the castration on woman
and other problems in *Gynecology Med. News.*, 9 décem-
bre 1893, p. 652.
- GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK A.). — Quelques
considérations sur l'antagonisme entre le follicule et le
corps jaune (*C. R. Soc. Biol.*, 26 janvier 1929).

GOORMAGHTIGH (N.). — Les effets de l'injection répétée de la folliculine sur le tractus génital (*C. R. Ass. Anat.*, XXIV, 251-256, 1929).

GUERRIERO (C.). — Autogreffes de trompe utérine : sensibilité aux hormones ovariennes (*C. R. Soc. Biol.*, 7 mars 1930).

— H —

HALBAN. — Ovarium und menstruation (*Verh. d. Gesellsch. f. Gynek.*, t. IX, 1901).

HALLION (L.). — La sécrétion interne des ovaires (*Le Journal Médical Français* 1925, XIV, 299-305).

HAMMOND. — Changes in the reproductive organs of the cow during the sexual cycle and pregnancy (*Proc. XI internat. Physiol. Cong. Edinburgh* 1923).

HARDE (E.), HENRI (P.), BATIER (J.). — Recherche de la folliculine dans les urines des cancéreux (*C. R. Soc. Biol.*, 12 février 1929).

HARDE (E.) et HENRI (P.). — Quelques observations sur la folliculine et l'antipituitine chez les souris cancéreuses (*C. R. Soc. Biol.*, 23 février 1929).

HARTMANN (C.-G.). — Lobe antérieur du porc et ovaire du singe (*Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, XXVII, 338-399, 1930).

HARVIER et LICHTINTZ. — Traitement par la folliculine d'un cas de sclérodémie (*Paris Médical*, 1^{er} déc. 1928, 483-485).

HEAPE (W.). — The sexual Season of Mammals and relation of the « Pro-œstrum » to menstruation (*Quarterly Jour. of microscopical science*, n° 44).

HENRY. — Physiologie du corps jaune (*Gazette des Hôpitaux*, 1923).

HERMANN. — Ueber eine Wirksame Substanz im Eierstocke und in der placenta (*Monatsschrift f. geb. u. gyn.*, 1915).

HEYL (F.-W.) and HART (M.-C.). — Etude chimique de l'hormone ovarienne, XIII. Les extraits d'ovaires solubles dans l'eau (*Jour. of Biol. chem.*, LXXV, 407-415, 1927).

HEYN. — Ueber die spezifische Funktion des ovariums im Weiblichen Körper und die Aussichten der organothe-

rapeutischen Verwendung von ovarial praeparaten (*Deutsche Med. Wochenschr.*, 1926).

HEYNEMANN (Th.). — Die Klinische Bedeutung der Sexualhormonpräparate (*Deut. Med. Wochen.*, t. LV, n° 16, avril 1929).

HIRSCH (H.). — Die Schwankungen der Sexualhormongehaltes im Blute der Frau (*Arch. f. Gynak.*, 1928, t. 133, p. 173-185).

HIRST. — The clinical use of ovarian follicular hormone with special reference to functional sterility (*Endocrinology*, vol. 1928).

HISAW (F.-L.). — L'hormone du corps jaune I. Relâchement des ligaments du bassin chez le cobaye (*Physiol. Zoology* II, 59-79, 1929).

HITSCHMANN und ADLER. — Der Bau der Uterusschleimhaut des geschlechtsreifen Weibes unter besonderer Berücksichtigung der Menstruation (*Monatsschr. f. geb. und gynäk.*, t. XXVII, 1908).

HOSVINS (R.-G.) et SLEEPER (H.-F.). — Recherches endocrinienne dans la démence précoce (*Endocrinology*, t. XIII, n° 3, mai-juin 1929).

— I —

IMPARATO. — Influence des extraits ovariens sur le pH sanguin (*C. R. Soc. Biol.*, 19 janvier 1929).

— Action des extraits placentaires sur le pH (*C. R. Soc. Biol.*, 27 avril 1929).

ISCOVESCO. — Les lipoides de l'ovaire (*C. R. Soc. Biol.*, 1912).

— Le lipide utéro-stimulant de l'ovaire (*C. R. Soc. Biol.*, 1912).

— Les lipoides du corps jaune, leur rôle dans l'évolution post-puerpérale de l'utérus (*C. R. Soc. Biol.*, 1912).

— J —

JAYLE. — Effets physiologiques de la castration chez la femme (*Revue de gynécologie*, 1897, p. 403).

- JOSEPH (M.) et RASCHKES (I.). — Klinische und experimentelle Beobachtungen mit dem ovarialhormon « Follikulin » (*Deuts. Med. Wochen.*, t. LV, n° 25, juin 1929).
- JUHN (M.) et GUSTAVSON (R.-G.). — Démonstration de l'action positive de l'hormone placentaire sur l'oviducte des poulets (*Anat. Record.*, XLI, 41, 1928).

— K —

- KALLAS (H.) et LIPSCHUTZ (A.). — Corps jaune et phase glandulaire mammaire chez le lapin (*C. R. Soc. Biol.*, 13 avril 1929).
- KALLAS (H.). — Puberté précoce par parabiose (*C. R. Soc. Biol.*, avril 1929).
- Hyperféminisation, lobe antérieur d'hypophyse et parabiose (*C. R. Soc. Biol.*, 29 nov. 1929).
- KAMPMEIER (O.-F.). — Expérience concernant la fécondation artificielle, la parthénogénèse et la production de corps jaune dans l'ovaire de mammifères (*Anat. Record.*, XXXVIII, 17, 1928).
- KEHL (R.). — Action de la folliculine de mammifères sur l'oviducte de la tortue (*C. R. Soc. Biol.*, 22 nov. 1930).
- KERMAUNER (F.). — Genitalblutungen junger Mädchen (*Wiener Klin. Wochen.*, t. XLIII, n° 10, mars 1929).
- KLEIN (M.). — Le mécanisme d'action de l'hormone ovarienne se réduit-il à une simple hyperhémie ? (*C. R. Soc. Biol.*, 10 juin 1927).
- Réaction de l'ovaire à des injections de placenta (*C. R. Soc. Biol.*, 13 déc. 1930).
- La substance du placenta, qui est active sur l'ovaire, est-elle une hormone pré-hypophysaire ? (*C. R. Soc. Biol.*, 13 déc. 1930).
- KÖHLER (G.). — Ovarialhormon und grundsatz (*Klin. Wochen.*, t. VIII, n° 11, mars 1929).
- KRIGOUROFF. — Action des Rayons X sur l'ovaire de la période d'ovogénèse (*Arch. de l'Institut du radium Paris*, 1930, t. II, p. 1).
- KYLIN (E.). — Zur Frage der inneren sekretion der sexualdrüsen VII. Mitt. Ueber die Einwirkung der Verschiedenen ovarialbestandteile auf den Blutzuckergehalt (*Zeitschr. Gesamm. Exper. Med.*, 1926, LI, 599-602).

— L —

- LACASSAGNE et KRIGOUROFF. — Phénomène de rut provoqué chez la lapine castrée par injection de liq. folliculaire (*C. R. Soc. Biol.*, 1925).
- LAFFONT (A.) et CHIAPPONI (L.). — La folliculine dans l'aménorrhée (*Bull. de S. gyn. et obst.*, juin 1929).
- LAFFONT (A.) et SCHEBAT (L.). — A propos de la stérilisation hormonale d'animaux femelles par l'insuline (*C. R. Soc. Biol.*, 19 oct. 1929).
- LAFFONT (A.) et CHIAPPONI (L.). — Traitement de quelques troubles menstruels par la folliculine (*Gazette Médicale de France*, 15 février 1930).
- LAFFONT (A.), HOUEL (E.), CHIAPPONI (L.). — Diagnostic biologique de la grossesse et salpingo-ovarite kystique (*Gyn. et Obst.*, bulletin mars 1930).
- LAFFONT (A.), CHIAPPONI (L.), MALMEJAC (R.). — Folliculine et glycémie (*Algérie Médicale*, sept. 1930).
- LAQUEUR (E.), HART (P.-C.) und DE JONGH (S.-E.). — Ovarial hormon und metabolism (*Deutsch. Med. Woch.*, 1926, LII, 1.331).
- LAQUEUR (E.). — Ueber das Weibliche sexualhormon (Menformon) in besondere seine Eichung (*Verhand. Deutsche Pharmak. Gesell.*, 21-24 sept. 1926, p. 82).
- LAQUEUR (E.), HART (P.-C.), DE JONGH (S.-E.) und WIJSENBEK (J.-A.). — Ueber das hormon des ostriichen Zyklus II. Beitrag zu des chemischen und pharmakologischen Eigenschaften und zur Eichung eines oestrogenen Hormons (*Deutsche Med. Wochen.*, 1926, LII, 52-55).
- LATASTE. — Transformations périodiques de l'épithélium du vagin des rongeurs (*C. R. Soc. Biol.*, 1892).
- Rythme vaginal des mammifères (*C. R. Soc. Biol.*, 1893).
- LEHMANN (J.). — *Pflügers Archiv*, 1927, p. 729.
- Ueber das Strukturbild der hypophyse kastrierter und nich kastrierter ratten unter dem Einfluss parenteral und enteral Zugeführter placentarsubstanzen (*Virchow's Arch. f. path.*, 1928, 268, 346, 373).

- LIENHART (R.). — Recherches sur les causes de la stérilité, conséquence de la consanguinité chez le pigeon domestique (*C. R. Soc. Biol.*, 10 nov. 1930).
- LIPSCHUTZ (A.) et TIITSO. — Le problème de l'hyperféminisation (*C. R. Soc. Biol.*, 24 janvier 1925).
- LIPSCHUTZ (A.) et ADAMBERG (L.). — Hyperféminisation et rut prolongé. Base endocrine de l'hyperféminisation (*C. R. Soc. Biol.*, 5 décembre 1925).
- Nouvelles expériences sur la loi de la constance folliculaire (*C. R. Soc. Biol.*, 1925).
- LIPSCHUTZ (A.). — La loi de la puberté (*Deut. Med. Wochensch.*, n° 26, 1927).
- LIPSCHUTZ (A.) et PEREZ (R.). — Etude expérimentale sur les relations entre les corps adipeux des glandes sexuelles et l'hypophyse (*C. R. Soc. Biol.*, 28 juillet 1928).
- LIPSCHUTZ (A.) et KALLAS (H.). — Nouvelles observations sur les hormones hypophysaires et la loi de la puberté (*C. R. Soc. Biol.*, 5 janvier 1929).
- LIPSCHUTZ (A.), KALLAS (H.) et WILCKENS (E.). — Physiologie comparée du lobe antérieur de l'hypophyse (*C. R. Soc. Biol.*, t. C, 5 janvier 1929).
- LIPSCHUTZ (A.) et VESHNJAKOV (S.). — Nouvelles observations sur le métabolisme de l'ovaire isolé (*C. R. Soc. Biol.*, 13 avril 1929).
- LIPSCHUTZ (A.) et ADAMBERG (L.). — Rut et corps jaune (*C. R. Soc. Biol.*, 19 oct. 1929).
- LIPSCHUTZ (A.). — A propos du titrage biologique de la folliculine (*C. R. Soc. Biol.*, 23 nov. 1929).
- LIPSCHUTZ (A.), VESHNJAKOV (S.) et WILCKENS (E.-A.). — La folliculine dans l'urine de la vache gravide (*C. R. Soc. Biol.*, 23 nov. 1929).
- LÖB (L.). — *Virchow's archiv.*, t. CCVI, 1911, p. 2.788, et *Deutsche Med. Wochensch.*, t. XXXVII, 1911, p. 17.
- The mechanism of the sexual cycle with special reference to the corpus luteum (*The Amer. Journ. of. Anat.*, 1923).
- LÖB (L.) et KOUNTZ (W.-B.). — Extrait folliculaire sur le cobaye (*Ann. Biol.*, 1927-28, p. 703).

— The effect. of injection of follicular extract on the sex organs in guinea pig and interaction between follicular substances and substances given off by corpus luteum (*Am. J. Phys.*, 1928, t. 84, p. 285-306).

LONG (J.-A.) and EVANS (H.-M.). — The œstrus cycle in the rat and its associated phenomena (*Memoirs of the University of California*, 1922, VI, 148).

LUBLIN (A.). — Actions hormonales lipogènes et antilipogènes comme cause d'obésité et de maigreur endogènes (*Klinische Wochensch.*, t. VIII, n° 49, déc. 1929).

LUSK (W.). — The remote results of the removal of the ovaries (*The Amer. Journ. of Obstet.*, t. II, p. 1.298).

— M —

MAGLET, STICKELS et SEKINGER. — Effets du corps jaune et des extraits ovariens sur l'œstrus du cobaye (*Ann. Biol.*, 1929, fasc. 4, p. 556).

MARCHAND (L.). — Des testicules et des ovaires de la paralysie générale (*C. R. Soc. Biol.*, 9 mai 1903).

MARRIAN (G.-F.). — Préparation of œstrin (*Nature* 90, janv. 1930).

MARSHALL et WOOD. — On the ovarian factor concerned the occurrence of œstrous (*Journ. of Physiol.*, LVIII, 1923).

MASSAZZA. — Hémorragie utérine après injection de liquide folliculaire chez la femme (*Revue d'endocrin.*, février 1927, p. 52).

MEAKER. — A Working classification of the causes of sterility (*Journ. Am. Med. Ass.*, sept. 1928, t. 91, p. 607-613).

MIGLIAVACCA (A.). — Action de l'insuline sur l'ovaire (*C. R. Soc. Biol.*, 19 juillet 1930).

MINO (P.) et CERUTI (G.). — Sur l'action des extraits de thymus sur la contraction utérine (*Boll. Soc. di Biol. sper.* IV, 682-683, 1929).

MITCHELL (J.-B.). — Hypophysectomy in the brown Leghorn fowl (*Anat. Record.*, XLI, 25, 1928).

MIURA (Y.). — Der Einfluss der plazenta und ovarium Lipöide auf die Giftempfindlichkeit des Uterus (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, CXIV, 348-353).

- MIYAGAWA (Y.) et SAITO (K.). — On the Biological significance of corpus luteum of ovary. An experimental study on the inner secretion of corpus luteum (*The Japan Med. World*, 25 avril 1929, p. 109).
- MOLDAVAN. — Etude des troubles de la castration féminine. Les bouffées de chaleur (*Thèse Médecine*, Paris, juin 1928).
- MONTPELLIER (J.) et CHIAPPONI (L.). — Action de la folliculine sur le lobe antérieur de l'hypophyse (*C. R. Soc. Biol.*, 30 mai 1930).
- Folliculine et glandes à sécrétion interne : thyroïde, surrénales, rate, foie (*C. R. Soc. Biolog.*, 30 mai 1930).
- MORASCH (R.) et GIBBS (O.-S.). — Action de l'hypophyse chez les oiseaux (*J. Pharm. Exp. Ther.*, XXXVII, 475-480, 1929).
- MOREAU (H.). — Des transformations épithéliales, physiologiques et pathologiques (*Thèse Paris*, 1899).
- Des transformations épithéliales de la muqueuse du vagin de quelques rongeurs (*Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 25^e année).
- MORRIS (R.-T.). — The ovarian graft (*New-York Med. Journ.*, 5 oct. 1895).
- MOULONGUET. — Métrorragies causées par les tumeurs de l'ovaire (*Gyn. et Obst.*, 1924, p. 493).
- Sur la physiologie du corps jaune de la femme (*C. R. Soc. Biol.*, déc. 1926).
- MOULONGUET et GLEY. — Inject. d'extrait de corps jaune aux lapins (*C. R. Soc. Biol.*, juin 1927).
- MOULONGUET. — *Annales d'Anat. Path.*, t. V, n° 6, juin 1928).
- MULON. — Le corps jaune et la nidation de l'œuf (*Thèse de Paris*, 1917).

— N —

- NELSON (W.-O.). — Rut durant l'état gravide (*Science* 453, nov. 1929).
- NELSON (W.-O.), PFIFFNER (J.-J.) et HATERIUS (H.-O.). — La prolongation de la grossesse par les extraits de corps jaune (*Amer. Journ. Physiol.*, XCI, 690-695, 1930).

- NEUMARK (S.). — Influence de la folliculine sur la cholestérinémie (*C. R. Soc. Biol.*, 19 juillet 1930).
- NIELSEN (F.). — De la corrélation physiologique entre les ovaires et l'utérus (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, p. 369).
— Action exercée par le corps jaune sur la maturation des follicules et sur la chaleur de la lapine (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, p. 614).
- NOVAK (J.) und GRAFF (E.). — Beitrage zur klinik und pathologischen anatomie der amnerrhoe (*Zeitsch. f. Geburtssch. u. Gynakol.*, 1920, p. 289).
- NOVAK (J.) et HARNIK (M.). — Ursache und Behandlung der Dysménorrhœ (*Med. Klin.*, t. XXV, n° 7, février 1929).
— Uterusblutungen psychogen Ursprungs (*Zentral f. Gynak.*, t. LIII, n° 47, novembre 1929).
- NOVAK (E.). — How far can recent studies on the ovarian follicular substance be applied to the human ? (*Endocrin.* 1927, t. XI, n° 3, p. 173).
- NUKARIYA (L.). — Ueber hypophysenveränderung bei fruhkastrierten ratten (*The bei. Y. Kwai Med. Journ. Tokio*, t. XLV, n° 3, f. 487, juin 1926).

— O —

- O'LEARY (J.-L.). — Changement de forme des glandes de l'utérus humain au cours du cycle menstruel et de la gestation à son début (*Amer. J. of Anat.*, XLIII, 289-346, 1929).
- OSLUND. — Experiments With follicular and placental extracts (*Am. Journ. of Physiol.*, 1928, t. 85, p. 398).

— P —

- PALLOT. — A propos de la régénération ovarienne (*C. R. Soc. Biol.*, oct. 1928).
- PAPANICOLAOU (G.-N.). — A spécific inhibitory hormone of the corpus luteum (*Journ. A.M.A.*, vol. LXXXVI, n° 19, mai 1926).
- PARKES (A.-S.) and BELLERBY (C.-W.). — Studies on the internal sécrétion in the ovary (*Journ Physiol.*, 1926, t. LXI, p. 562-575).

PARRHON et GOLDSTEIN. — Antagonisme entre thyroïde et ovaire (*Mémoire Soc. Biol.*, 28 février 1903, p. 281).

PARRHON (C.-I.), CAHANE (M.) et MARZA (V.). — Sur la teneur en eau du sang, du tissu musculaire et de certains organes chez les animaux traités par les lipoides ovariens (*C. R. Soc. Biol.*, 28 fév. 1927).

PARRHON (C.-I.) et CAHANE (T.). — Propriétés biologiques de l'urine et du sérum sanguin des femmes et des femelles gravides (*C. R. Soc. Biol.*, 8 avril 1929, p. 921).

PARRHON (C.-I.), MARZA (V.) et CAHANE (M.). — Sur les relations des glandes endocrines avec l'hydratation du sang des muscles et de certaines glandes endo et exocrines (*C. R. Soc. Biol.*, 25 nov. 1929).

PENAU (H.) et SIMONNET (H.). — Essais physiologiques des préparations hypophysaires. Technique de l'essai des extraits de lobe postérieur sur l'utérus du cobaye (*Journ. Pharm. Chim.*, 1925, 8^e série, II, 513-524).

PEREZ (M.-L.). — Recherches sur la cause de l'accouchement chez la femme (*C. R. Soc. Biol.*, 8 mai 1930).

PETIT-DUTAILLIS. — Le facteur endocrine en physiologie gynécologique (*La Gynécologie*, 1925).

PETTINARI (V.). — Féminisation et hyperféminisation par greffe ovarienne (*C. R. Soc. Biol.*, mai 1925).

— Phénomènes régénératifs dans les ovaires d'une vieille chienne après greffe ovarienne (*C. R. Soc. Biol.*, mai 1925).

— Ricerche sperimentati sull'innesto di ovaia nei mammiferi (*Rivista di Biologia*, v. VIII, fasc. II, 1926).

POPOFF (N.). — Le tissu interstitiel et les corps jaunes de l'ovaire (*Arch. de Biol.*, t. 26, 1911).

PTASZEK (L.). — Influence des hormones sexuelles sur le métabolisme basal. Essais expérimentaux chez les femelles (*C. R. Soc. Biol.*, C. 1.250, 1929).

— R —

RADOSSAVLYEVITCH (Alex.) et KOSTITCH (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 29 nov. 1929).

RATHERY (F.), KOURILSKY (R.) et GILBERT (Mlle S.).

— L'action de l'hormone ovarienne sur la glycémie du chien normal (*C. R. Soc. Biol.*, 7 juillet 1928).

— Action de la folliculine sur la glycémie des chiennes ovariectomisées (*C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1928).

RATHERY (F.), KOURILSKY (R.) et LAURENT (Y.). —

Insuline, folliculine et glycémie chez le chien normal (*Acad. d. Sc.*, 23 juillet 1928).

— Sur l'action de l'inject. simultanée de folliculine et d'insuline chez la chienne ovariectomisée (*Acad. d. Sc.*, 3 septembre 1928).

RAYNAUD (R.). — Les autogreffes de muqueuse vaginale

chez le cobaye et leur sensibilité à la folliculine (*C. R. Soc. Biol.*, 17 mai 1930).

REGAUD et DUBREUIL. — Sur les relations fonction-

nelles des corps jaunes avec l'utérus non gravide (*C. R. Soc. Biol.*, 1909).

— Corps jaune, menstruation et rut (*Lyon Médical*, mars 1909).

— Effets de la rupture artificielle des follicules de l'ovaire au point de vue de la formation des corps jaunes chez la lapine (*C. R. Soc. Biol.*, 1909).

RENDU et POUZET. — Séminome de l'ovaire avec mens-

truation précoce chez une fillette de six ans (*Soc. Nat. de Méd. de Lyon*, 21 avril 1926).

REPOND (A.). — De l'influence de la menstruation sur les

symptômes des psychoses (*Presse Méd.*, 1926).

RETTNER. — De l'épithélium du vagin des mammifères

(*C. R. Soc. Biol.*, 1892).

— Sur les modifications de la muqueuse utérine à l'époque du rut (*C. R. Soc. Biol.*, 1892).

RHEAUME (P.-Z.). — Résultats éloignés de la greffe ovarienne (*Presse Médicale*, 1926).

RIDDLE. — *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XVI, p. 332-339).

RIDDLE et TANGE. — La folliculine des oiseaux (*Ann. Biol.*, 1926-1927, p. 80).

SALVIOLI. — De la structure de l'épithélium vaginal de la lapine et des modifications qu'il subit pendant la gestation (*Atti. de R. acc. de Scienze di Torino*, vol. XVI, séance du 8 mars 1891).

SCHENK (F.). — Constatations tardives sur l'hypophyse des rats castrés (*Monatsch. f. Geburtsh. und gyn.*, t. LXXXII, août 1929).

SCHIKELE. — Wirksame substanzen in uterus und ovarium (*Münch. Med. Wochenschr.*, n° 3, 1911).

— Rolle des ovariums unter den innere sekretorischen (*Drüsenverhde*, XXVIII^e Cong. f. inn. Mediz. Wiesbaden, 1911).

— Die Lehre der menstruation (83 *Verhdl. deut. Artzte u. naturf. Karlsruhe*, p. 289, 1911).

— Untersuchungen über innere sekretion der ovarien (*Bioch. Zeitschr.*, XXXIX, p. 169, 1912).

— Der Einfluss der ovarien auf das Wachstum der Brustdrüsen Beitrage zur Lehre der inneren sekretion (*Zeitsch. f. geb. u. gynek.*, t. LXXIV, p. 332, 1912).

— Etude de la fonction des ovaires (*Gyn. et Obst.*, 1921 et 1922).

— Etat actuel de l'organothérapie en gynécologie, ses bases scientifiques et ses résultats (*Gyn.*, 1925).

— Rôle du placenta dans l'organisme matériel (*Gyn. et Obst.*, 1925).

— Action biologique du corps jaune (*Gynécol. et Obst.*, 1925).

SEITZ (L.). — Ueber den Einfluss der inneren sekretion auf Entwicklung und Erkrankung der Weiblichen Sexualsphäre und über Hormontherapie gynakologischer Störungen (*Monats. f. Geburtshülfe und gyn.*, t. LXXXIX, n° 2, 3 février 1930).

SELLE (R.-M.). — Changes in the vaginal épithélium of the guinea pig during the œstrous cycle (*The Amer. Journ. of. Anatomy* 30).

- SERDUKOW. — Zur frage der Funktionellen Beziehungen Zwischen dem drüsenparenchym des ovariums und der Nebennierenrind (*Moscou* 1924, *Gyn. u' Obst.*, 1925).
- Du follicule ovarien et de ses sécrétions internes (*Gyn. et Obst.*, 1927).
- Extraction de l'hormone sexuelle femelle et résultats de la folliculinothérapie (*Gyn. et Obst.*, janvier 1929).
- SIEGMUND (H.). — Nouvelles recherches sur les relations entre l'hypophyse et l'œuf avec ses glandes accessoires (*Münchener Mediz. Wochen.*, t. LXXVI, n° 19, 10 mai 1929).
- SIMONNET (H.). — Le facteur liposoluble A, la croissance et la reproduction (*Thèse doctorat es-sciences naturelles*, 1925, Paris).
- Propriétés du liquide folliculaire (*Ann. de Phys.*, 1927, t. III, p. 586).
- Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire (*Thèse doctorat vétérinaire*, Paris, 1927, DOIN).
- SIPPEL (P.). — Ovarientransplantation (*Zentr. f. gyn.*, 12 janvier 1924).
- SLOMAKER. — Effets de la folliculine sur les vieux rats (*Ann. Biol.*, 1927-28, p. 113).
- SMITH (B.-G.). — Modifications histologiques dans l'épithélium du vagin de la femme en corrélation avec le cycle menstruel (*Anat. Record.*, XLIII, 317-332, 1929).
- SNYDER (F.-F.). — The presence of melanophore expanding and uterus. Stimulating substance in the pituitary body of early pig embryos (*Amer. Journ. of Anatomy*, XLI, 399-409, 1929).
- SOLMS (E.) et KLOPSTOCK (E.). — La réaction de Zondek et Aschheim et sa signification pour le diagnostic différentiel des aménorrhées et dysménorrhées (*Münchener Medizinische Wochens.*, t. LXXVI, n° 46, 15 nov. 1929).
- SPIRITO. — Rate et organes génitaux (*Arch. di Ost. et Gineco.*, n° 4, 15 avril 1926).
- STOKARD (C.) et PAPANICOLAOU (R.). — The existence of a typical oestrous in the Guinea pig With a study of its histological and physiological changes (*The American Journ. of Anat.*, 22).

O. VAN DER STRICHT. — Sur le processus de l'excrétion des glandes endocrines : le corps jaune et la glande interstitielle de l'ovaire (*Arch. de Biol.*, t. 27, 1912).

STRICKER (P.) et GRUETER (F.). — Lobe antérieur de l'hypophyse et rupture folliculaire chez la lapine (*C. R. Soc. Biol.*, 9 mai 1930).

SZYMANOVICZ. — Observation sur les conditions de la prolifération des glandes utérines chez la femme (*Gyn. et Obst.*, 1922).

— T —

TAFURI et TESTA. — Composition chimique du liquor folliculi (*Ann. Biol.*, 1929, fasc. I *Physiol.*, p. 25 et fasc. II *Phys.*, p. 156).

THALES (M.). — Parabiose et greffes ovariennes (*C. R. Soc. Biol.*, 27 fév. 1930).

THAYER et DOISY. — The distribution of the ovarian hormone between liquor folliculi and the residual tissue (*Endocrinology*, déc. 1928).

TRIFON (N.). — Hyperthyroïdisme et castration ovarienne. Vitesse de sédimentation des hématies (*C. R. Soc. Biol.*, 1929).

— Hyperthyroïdisme et castration ovarienne : Sérocalcémie et sérocholestérinémie (*C. R. Soc. Biol.*, 1929).

— Hyperthyroïdisme et castration ovarienne : Modifications pondérales des os et des différents organes (*C. R. Soc. Biol.*, 1929).

TRUFFI. — L'azione del liquido folliculare e la secrezione interna dell' ovario (*Bull. Soc. Méd. Chirurg. di Pavia*, 1926, p. 6).

— Régénération de l'ovaire (*Ann. Biol.* 1926-27, fasc. V, p. 625).

TSU-ZONG-YUNG. — Rythme vaginal chez la lapine (*Thèse de Strasbourg*, 1924).

TUFFIER et LETULLE. — Transposition de l'ovaire et de son pédicule vasculaire dans l'utérus après ablation des salpingites (*Presse Médicale*, 28 mai 1924).

— U —

UHLMANN (F.). — Etude critique des méthodes de titrage de l'hormone ovarienne (*La Gynécologie*, 1927, XXVI, 65-931).

— V —

VAYSSIERES (E.). — Diagnostic et traitement des dysménorrhées (*Le Journ. Med. Français*, déc. 1928).

VIGNES. — Physiologie obstétricale normale et pathologique (MASSON, p. 183-184, Paris 1923).

— Sécrétion interne de l'ovaire et opothérapie ovarienne (*Rev. Française d'Endocrin.*, t. III, n° 6, 1925).

VILLEMIN. — Sur le rapport du corps jaune avec la menstruation et le rut (*C. R. Soc. Biol.*, 1908).

VINTEMBERGER. — Action des injections du liquide folliculaire sur la glande mammaire (*Arch. de Biol.*, 1920, XXX, 125-154).

VOGT (E.). — *Münsch. Med. Wochenschr.*, 1927, n° 50, p. 2.125).

— W —

WARG et GUTTMACHER. — Traumatismation de l'ovaire et cycle sexuel (*Ann. Biol. Physiol.*, p. 395, 1927-28).

WATRIN. — Etude histochemique et biologique du corps jaune de la femme (*Thèse de Liège*, 1924 ; *Arch. inter. de Méd. expér.*, v. I, fasc. 2, 1924).

— La phase folliculaire influence-t-elle l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales ? (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, 15 mai).

— Congestion par la folliculine (*C. R. Soc. Biol.*, septembre 1925).

— Recherches nouvelles sur les injections de liquide folliculaire (*C. R. Soc. Biol.*, 1925).

WATRIN et FLORENTIN. — Influence du liquide folliculaire sur le tractus génital et sur les glandes endocrines (*R. Ass. Anat.*, 1928).

- L'influence de l'hormone hypophysaire sur l'ovaire est-elle spécifique ? (*C. R. Soc. Biol.*, 1929).
- WIELAND (H.), STRAUB (W.) und DORFMULLER (T.).
— Recherches sur l'hormone sexuelle femelle (*Zt. f. physiol. chem.*, CLXXXVI, 97-103, 1928).
- WIESNER. — The ovarian hormone (*Ann. Biol.*, 1927-28, p. 500).
- WILES (H.-O.). — Adsorption de l'hormone ovarienne de l'urine (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, XXVII, 125, 1929).
- WINIVARTER (V.). — Histologie du corps jaune et de l'ovaire humain (*C. R. Soc. Biol.*, 1922).
- WODON (J.). — A propos de la présence d'une substance ocytotique dans le sang de la femme au cours de l'accouchement (*C. R. Soc. Biol.*, 15 nov. 1930).
- WOLF (O.-M.). — Action de l'extrait folliculaire des mammifères sur les oviductes de la grenouille (*Anat. Record*, XLI, 41, 1928).

— Z —

- ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — The ovarian hormone (*Klin. Wochenschr.* Berlin 1925, p. 1.388).
- Zur funktion des ovariums (*Klin. Woch.*, 1926).
- Ovarialhormon Wachstum der genitalien, sexuelle frühreife (*Klin. Woch.*, 1926).
- Das ovarialhormon und seine klinische Anwendung (*Klin. Woch.*, 1926).
- Das hormon des ovariums und des Hypophysenvorderlappens (*Medizin Klinik.*, 1927).
- ZONDEK (B.). — Nouvelles recherches sur la préparation, la biologie et la clinique de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse (Prolan) : (*Zentralb. f. gyn.*, t. LIII, n° 14, 6 avril 1929).
- Recherches sur les fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse (*Deut. Mediz. Woch.*, t. LVI, n° 8, 21 février 1930).
- Ueber die hormone des hypophysenvorderlappens. I. Wachstumshormon Folikelreifungshormon. (Prolan A.), Luteinisierungshormon (Prolan B.), Stoffwechsellhormon (*Klin. Woch.*, t. IX, février 1930).

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION	17
CHAPITRE I. — STRUCTURE ET HISTOPHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMELLE	23
I. — Structure de l'ovaire.....	25
II. — Le cycle ovarien.....	27
III. — Le cycle sexuel des mammifères.....	33
IV. — Le cycle menstruel de la femme.....	39
V. — La menstruation	43
VI. — Les hormones ovariennes :	55
L'hormone folliculaire	57
L'hormone lutéinique	73
Conclusion générale sur les hormones ovariennes : unicisme ou dualisme.....	79
CHAPITRE II. — RECHERCHES PERSONNELLES SUR LA FONCTION OVARIENNE ET LE LIQUIDE FOLLICULAIRE	81
— Stérilisation temporaire à l'aide de l'hormone antéhypophysaire	83
— Action de l'urine de gestante sur le tractus génital de la souris femelle adulte.....	87

— Etude des réactions ovariennes chez l'animal après injections de spermatozoïdes.....	95
— La folliculine dans les urines au cours de la puerpéralité	101
— Action de la folliculine sur l'ovaire.....	105
— Folliculine et glandes à sécrétion interne :	107
1° Action de la folliculine sur les thyroïde, surrénales, rate, foie.....	107
2° Action de la folliculine sur le lobe anté- rieur de l'hypophyse.....	110
— Folliculine et glycémie.....	115
— Folliculine et croissance.....	121
— Recherches diverses sur la folliculine.....	135

CHAPITRE III. — TRAITEMENT DES TROUBLES
MENSTRUELS PAR LA FOLLI-
CULINE

I. — Troubles de la menstruation :	141
1° Aménorrhées	145
2° Dysménorrhées	165
II. — Stérilités	187
III. — Indications nouvelles de la folliculine.....	197
IV. — Résultats négatifs	203
V. — Contre-indications de la folliculine.....	204
VI. — Comment injecter la folliculine.....	206
CONCLUSIONS GENERALES	207
BIBLIOGRAPHIE	211

VU :

Le Président de thèse,

Signé : A. LAFFONT.

VU : *Le Doyen,*

Signé : E. LEBLANC.

VU et permis d'imprimer.

Alger, le 7 février 1931.

Le Recteur,

Signé : TAILLIART.

